

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-237073

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月8日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>  
C 0 7 D 471/04  
A 6 1 K 31/40  
31/435  
31/495  
31/535

識別記号  
1 0 2  
A E D  
A B U  
A B Q  
A B N

F I  
C 0 7 D 471/04  
A 6 1 K 31/40  
31/435  
31/495  
31/535

1 0 2  
A E D  
A B U  
A B Q  
A B N

審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-32894  
(22) 出願日 平成9年(1997) 1月30日  
(31) 優先権主張番号 特願平8-40611  
(32) 優先日 平8(1996) 2月2日  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)  
(31) 優先権主張番号 特願平8-131370  
(32) 優先日 平8(1996) 4月25日  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)  
(31) 優先権主張番号 特願平8-219322  
(32) 優先日 平8(1996) 7月31日  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000183370  
住友製薬株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号  
(72) 発明者 北野 正史  
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
友製薬株式会社内  
(72) 発明者 大橋 尚仁  
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
友製薬株式会社内  
(74) 代理人 弁理士 中村 敏夫

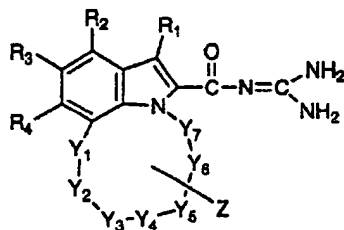
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な置換グアニジン誘導体およびその製法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ナトリウム/プロトン ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) 交換輸送系の亢進に起因する疾患、例えば、高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害等の治療、予防薬として有用な、新規な置換グアニジン誘導体またはその塩及びその製造法を提供する。

【解決手段】 一般式



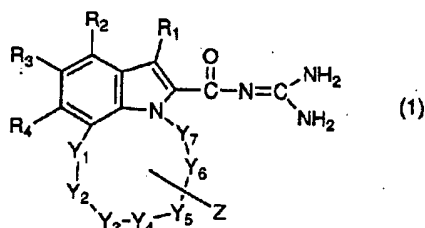
〔式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、等を表し、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 、 $\text{Y}_3$ 、 $\text{Y}_4$ 、 $\text{Y}_5$ 、 $\text{Y}_6$ 、 $\text{Y}_7$  は、単結合、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{H}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 等を表すか、または隣りあうものが一緒になって、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表し、但し、 $\text{Y}$

1 ~  $\text{Y}_7$  のうち、少なくとも2つは単結合以外の基を表す。 $\text{Z}$ はアルキル基、置換アルキル基等を表す。〕で表わされる置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

## 【特許請求の範囲】

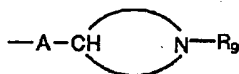
## 【請求項1】一般式(1)

## 【化1】



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  は互いに独立して水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、アシル基、 $-OR_5$ 、 $-N(R_6)R_7$ 、 $-CON(R_6)R_7$ 、 $-SO_2N(R_6)R_7$ 、 $-S(O)_nR_8$ 、 $-Q-Ra$  または

## 【化2】



(Aは酸素原子、 $-S(O)_n-$ または $-N(R_{10})-$ を表し、 $R_9$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アシル基または $-Q-Ra$ を表し、環は3~8員の窒素原子1個と炭素原子からなる飽和複素環基を表す)を表す。 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ 、 $Y_7$ は、それぞれ同一または異なって単結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=C(R_{11})R_{12})-$ 、 $-S(O)_n-$ 、もしくは $-N(R_{10})-$ を表すか、または隣りあう二つが一緒になって、 $-CH=CH-$ を表し、但し、 $Y_1 \sim Y_7$ のうち、少なくとも2つは単結合以外の基を表す。Zは、なくてもよいが、1つまたは複数あってもよく、 $Y_1 \sim Y_7$ の環構成炭素原子に結合する水素原子と置きかわる基であり、それぞれ同一または異なって、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、アシル基、 $-OR_5$ 、 $-N(R_6)R_7$ 、 $-S(O)_nR_8$ 、 $-C(O)N(R_6)R_7$ 、または $-Q-Ra$ を表すが、但し、 $-CH=CH-$ の水素原子と置きかわる場合は、Zは $-N(R_6)R_7$ 、または $-S(O)_nR_8$ でない。Qは置換されていてもよい低級アルキレン基を表す。Raは置換されていてもよいビニル基または置換されていてもよいエチニル基を表す。 $R_5$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基または芳香族基を表す。 $R_6$ および $R_7$ は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、芳香族基、アシル基もしくは $-Q-Ra$ を表す

か、又は、 $R_6$ と $R_7$ が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒に、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5~7員環の環状アミノ基(該環状アミノ基は1以上のアルキル基、置換アルキル基、水酸基又は $-OR_5$ で置換されていてもよい)を表す。 $R_8$ はアルキル基、置換アルキル基または芳香族基を表す。 $R_{10}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、飽和複素環基、芳香族基、アシル基または $-Q-Ra$ を表す。 $R_{11}$ および $R_{12}$ は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、アシル基、 $-OR_5$ 、 $-N(R_6)R_7$ 、 $-CON(R_6)R_7$ 、 $-S(O)_nR_8$ または $-Q-Ra$ を表す。 $n$ は0、1、2の整数を表す。)で表される置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項2】 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ が互いに独立して水素原子、アルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、芳香族基、アシル基、 $-OR_5$ 、 $-N(R_6)R_7$ 、 $-CON(R_6)R_7$ 、 $-SO_2N(R_6)R_7$ 、 $-S(O)_nR_8$ または $-Q-Ra$ であり、Raが置換されていてもよいビニル基である請求項1記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項3】 $Y_1 \sim Y_7$ のうち、いずれか1つが $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=C(R_{11})R_{12})-$ 、 $-S(O)_n-$ 、または $-N(R_{10})-$ であり、1つが $-CH_2-$ であり、他の5つは同一または異なって各々単結合または $-CH_2-$ であり、Zは請求項1と同じである請求項1または2記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項4】 $Y_1$ が $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=C(R_{11})R_{12})-$ 、 $-S(O)_n-$ 、または $-N(R_{10})-$ であり、 $Y_2$ が $-CH_2-$ であり、 $Y_3 \sim Y_7$ が同一または異なって各々単結合または $-CH_2-$ であり、Zは請求項1と同じである請求項3記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項5】 $Y_7$ が $-O-$ 、 $-CO-$ 、または $-C(=C(R_{11})R_{12})-$ であり、 $Y_6$ が $-CH_2-$ であり、 $Y_1 \sim Y_5$ が同一または異なって各々単結合または $-CH_2-$ であり、Zは請求項1と同じである請求項3記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項6】 $Y_1 \sim Y_6$ のいずれか隣りあう2つが $-CH=CH-$ であり、他の4つが同一または異なって各々単結合または $-CH_2-$ であり、 $Y_7$ が単結合、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=C(R_{11})R_{12})-$ または $-CH_2-$ であり、Zは請求項1と同じである請求項1また

は2記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項7】 $-Y_1-Y_2-$ が $-CH=CH-$ であり、Zは請求項1と同じである請求項6記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

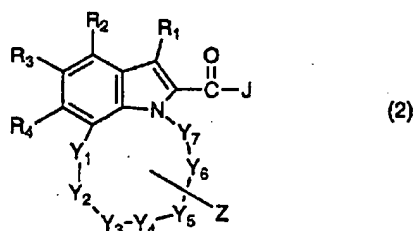
【請求項8】 $Y_1$ が $-O-$ または $-N(R_{10})-$ であり、 $Y_2 \sim Y_7$ のいずれか1つが $-CO-$ であり、他の5つは同一または異なって各々単結合または $-CH_2-$ であり、Zは請求項1と同じである請求項1または2記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項9】 $Y_2$ が $-CO-$ であり、Zは請求項1と同じである請求項8記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項10】 $Y_1 \sim Y_7$ のうち、2～5個が単結合であり、それ以外が単結合以外の基である請求項1～9のいずれかに記載の置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項11】式(2)

【化3】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ 、 $Y_7$ 、およびZは請求項1と同じ意味を有し、Jは求核試薬によって置換しうる脱離基を表わす。)の化合物をグアニジンと反応させることからなる請求項1記載の式(1)の化合物またはその医薬として許容し得る塩の製造法。

【請求項12】請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9または10記載の置換グアニジン誘導体もしくはその医薬として許容される酸付加塩を含有する医薬。

【請求項13】請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9または10記載の置換グアニジン誘導体もしくはその医薬として許容される酸付加塩を含有するナトリウム/プロトン交換輸送系阻害剤。

【請求項14】請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9または10記載の置換グアニジン誘導体もしくはその医薬として許容される酸付加塩を含有する高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害、脳虚血障害、細胞の過剰増殖が原因となる疾患または内皮細胞の障害による疾患の治療剤もしくは予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な置換グアニジ

ン誘導体またはその塩及びその製造法に関する。本発明化合物はナトリウム/プロトン( $Na^+/H^+$ )交換輸送系阻害作用を有し、ナトリウム/プロトン( $Na^+/H^+$ )交換輸送系の亢進に起因する疾患、例えば、高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害(例えば心筋虚血再灌流障害、急性腎不全、外科的処置(例えば臓器移植やPTCA(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty))により生ずる障害など)、脳虚血障害(例えば脳梗塞に伴う障害、脳卒中後の後遺症として起こる障害、脳浮腫など)、細胞の過剰増殖(例えば繊維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖など)が原因となる疾患(例えばアテローム性動脈硬化、肺繊維症、肝繊維症、腎繊維症、腎糸球体硬化症、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、PTCA後の再狭窄など)、内皮細胞の障害による疾患等の治療、予防薬として有用である。

【0002】

【従来の技術】ナトリウム/プロトン( $Na^+/H^+$ )交換輸送系阻害作用を有する置換グアニジン誘導体としては、例えば、アミロライドに代表されるピラジノイルグアニジン誘導体が知られている(例えば、J. Membrane Biol., Vol. 105, 1(1988); Circulation, Vol. 79, 1257(1989))。またベンゾイルグアニジン誘導体がナトリウム/プロトン( $Na^+/H^+$ )交換輸送系阻害作用を有し、抗不整脈作用を有することが報告されている(例えば、J. Mol. Cell. Cardiol., Vol. 24, Suppl. I, S. 92(1992); J. Mol. Cell. Cardiol., Vol. 24, Suppl. I, S. 117(1992); 特開平5-339228号公報; 特開平6-9545号公報; 特開平6-345715号公報; 特開平7-109251号公報)。また多環性アロイルグアニジン誘導体がナトリウム/プロトン( $Na^+/H^+$ )交換輸送系阻害作用を有することが報告されている(例えば特開平7-10839号公報; 特開平7-145149号公報; 特開平7-206823号公報)。

【0003】

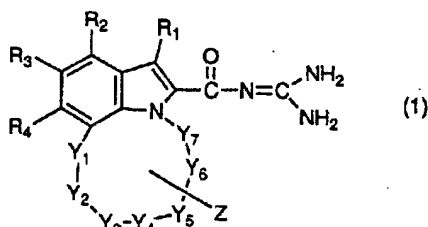
【発明が解決しようとする課題】本発明は、ナトリウム/プロトン( $Na^+/H^+$ )交換輸送系阻害作用を有し、ナトリウム/プロトン( $Na^+/H^+$ )交換輸送系の亢進に起因する疾患、例えば、高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害(例えば心筋虚血再灌流障害、急性腎不全、外科的処置(例えば臓器移植やPTCA(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty))により生じる障害など)、脳虚血障害(例えば脳梗塞に伴う障害、脳卒中後の後遺症として起こる障害、脳浮腫など)、細胞の過剰増殖(例えば繊維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖など)が原因となる疾患(例えばアテローム性動脈硬化、肺繊維症、肝繊維症、腎繊維症、腎糸球体硬化症、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、PTCA後の再狭窄など)、内皮細胞の障害による疾患等

の治療、予防薬として有用な、新規な置換グアニジン誘導体またはその塩及びその製造法を提供することを目的とする。

【0004】

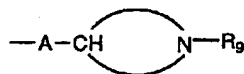
【課題を解決するための手段】本発明は、下記の一般式(1)

【化4】



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  は互いに独立して水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、アシル基、 $-OR_5$ 、 $-N(R_6)R_7$ 、 $-CON(R_6)R_7$ 、 $-SO_2N(R_6)R_7$ 、 $-S(O)_nR_8$ 、 $-Q-Ra$  または

【化5】



( $A$ は酸素原子、 $-S(O)_n$  または  $-N(R_{10})$  を表し、 $R_9$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アシル基または  $-Q-Ra$  を表し、環は3~8員の窒素原子1個と炭素原子からなる飽和複素環基を表す)を表す。 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ 、 $Y_7$  は、それぞれ同一または異なって単結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=C(R_{11})R_{12})-$ 、 $-S(O)_n-$ 、もしくは  $-N(R_{10})-$  を表すか、または隣りあう二つが一緒になって、 $-CH=CH-$  を表し、但し、 $Y_1 \sim Y_7$  のうち、少なくとも2つは単結合以外の基を表す。 $Z$ は、なくてもよいが、1つまたは2, 3, 4, 5個等複数あってもよく、 $Y_1 \sim Y_7$  の環構成炭素原子に結合する水素原子と置きかわる基であり、それぞれ同一または異なって、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、アシル基、 $-OR_5$ 、 $-N(R_6)R_7$ 、 $-S(O)_nR_8$ 、 $-C(O)N(R_6)R_7$ 、または  $-Q-Ra$  を表すが、但し、 $-CH=CH-$  の水素原子と置きかわる場合は、 $Z$ は  $-N(R_6)R_7$ 、 $-S(O)_nR_8$  でない。 $Q$ は置換されていてもよい低級アルキレン基を表す。 $Ra$  は置換されていてもよいビニル基または置換されていてもよいエチニル基を表す。 $R_5$  は水素原子、ア

ルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基または芳香族基を表す。 $R_6$  および  $R_7$  は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、芳香族基、アシル基もしくは  $-Q-Ra$  を表すか、又は、 $R_6$  と  $R_7$  が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒に、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5~7員環の環状アミノ基(該環状アミノ基は1以上のアルキル基、置換アルキル基、水酸基又は  $-OR_5$  で置換されていてもよい)を表す。 $R_8$  はアルキル基、置換アルキル基または芳香族基を表す。 $R_{10}$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、飽和複素環基、芳香族基、アシル基または  $-Q-Ra$  を表す。 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、アシル基、 $-OR_5$ 、 $-N(R_6)R_7$ 、 $-CON(R_6)R_7$ 、 $-S(O)_nR_8$  または  $-Q-Ra$  を表す。 $n$ は0、1、2の整数を表す。)で表わされる新規な置換グアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩およびその製造法、並びに上記化合物を含有するナトリウム/プロトン交換輸送系阻害剤に関する。

【0005】本発明における各種の基を以下に説明する。アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。シクロアルキル基は、置換されていないか、または1~4個のアルキル基、置換アルキル基、水酸基、または基  $-OR_5$  により置換されていてもよく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-メチルシクロペンチル、3-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、2-ヒドロキシシクロペンチル、3-ヒドロキシシクロペンチル、2-ヒドロキシシクロヘキシル、3-ヒドロキシシクロヘキシル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル、3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル、2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル、3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル、4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル、2-(アミノメチル)シクロペンチル、3-(アミノメチル)シクロペンチル、2-(アミノメチル)シクロヘキシル、3-(アミノメチル)シクロヘキシル、4-(アミノメチル)シクロヘキシル、2-(メトキシメチル)シクロペンチル、3-(メトキシメチル)シクロペンチル、2-(メトキシメチル)シクロヘキシル、3-(メ

トキシメチル)シクロヘキシル、4-(メトキシメチル)シクロヘキシルなどの3~8員環シクロアルキル基が挙げられる。

【0006】シクロアルケニル基は、置換されていないか、または1~4個のアルキル基、置換アルキル基、水酸基または基-OR<sub>5</sub>により置換されていてもよく、例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルなどの3~8員環の二重結合を1つ有するシクロアルケニル基が挙げられる。

【0007】飽和複素環基は、置換されていないか、または1~4個のアルキル基、置換アルキル基、水酸基または基-OR<sub>5</sub>により置換されていてもよく、例えば2-テトラヒドロフラン、3-テトラヒドロフラン、2-テトラヒドロ-2H-ピラニル、4-テトラヒドロ-4H-ピラニルなどの3~8員環の酸素原子またはS原子を1個有する飽和複素環基が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素および臭素原子が挙げられる。

【0008】アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルなどの直鎖または分枝した炭素原子数6個以下のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

【0009】芳香族基には置換基を有していてもよいアリール基および置換基を有していてもよいヘテロアリール基が含まれる。アリール基としては、例えばフェニル、ナフチルなどの炭素原子数10個以下のアリール基が、ヘテロアリール基としては、例えば2-, 3-, 4-ピリジル、ピロリル、イソミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、2-, 3-フリル、2-, 3-チエニル、1-, 3-, 4-オキサゾリル、3-, 4-, 5-イソオキサゾリルなどの窒素原子を1~4個含む5~6員ヘテロアリール基および窒素原子を0~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5~6員ヘテロアリール基が挙げられる。置換アリール基および置換ヘテロアリール基における置換基にはアルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基および式-OR<sub>5</sub>、-N(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>、-CON(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>、または-S(O)<sub>n</sub>R<sub>8</sub>で示される基が含まれる。

【0010】R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, またはR<sub>4</sub> が式-OR<sub>5</sub>で示される基であり、ここでR<sub>5</sub>が芳香族基である場合の代表的な-OR<sub>5</sub>基の例は、フェノキシ基および置換フェノキシ基である。置換フェノキシ基の例としては、例えばニトロ基、-N(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>基(R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>としては、例えば水素原子、アルキル基など)、アルキル基、置換アルキル基(置換基としては、例えば水酸

基、-N(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>基など)などで置換されたフェノキシ基が挙げられる。さらに具体的な置換フェノキシ基としては、例えばo-, m-またはp-ニトロフェノキシ、o-, m-またはp-アミノフェノキシ、o-, m-またはp-(ジメチルアミノ)フェノキシ、o-, m-またはp-(アミノメチル)フェノキシ、o-, m-またはp-(ジメチルアミノメチル)フェノキシなどが挙げられる。

【0011】アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシなどの直鎖または分枝した炭素原子数6個以下のアルコキシ基が挙げられる。

【0012】R<sub>6</sub> およびR<sub>7</sub> が互いに結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基としては、例えば窒素原子を1~3個含む5~7員環基または窒素原子1個および酸素原子1個を含む5~7員環基が挙げられ、さらに具体的には1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。

【0013】置換アルキル基における置換基にはハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、シクロアルキル基、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アシル基、芳香族基、および式-CONR<sub>p</sub>R<sub>q</sub>(R<sub>p</sub>およびR<sub>q</sub>は互いに独立して、水素原子またはアルキル基を表すか、あるいはR<sub>p</sub>およびR<sub>q</sub>は互いに結合して、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基を表す)、-N(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>もしくは【化6】



(R<sup>''</sup>は水素原子、アルキル基、または置換アルキル基を表し、環は3~8員の窒素原子一つを含有する飽和複素環であることを表す)で示される基が含まれる。特にR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>またはZが置換アルキル基である場合の置換基としては、シクロアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アシル基、芳香族基、および式-CONR<sub>p</sub>R<sub>q</sub>もしくは-N(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>で示される基などが挙げられ、R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>が置換アルキル基である場合の置換基としては、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、および式-CONR<sub>p</sub>R<sub>q</sub>もしくは-NR<sub>p</sub>R<sub>q</sub>で示される基などが挙げられる。また、置換アルキル基のアルキル部分としては、前述したアルキル基と同様の例を挙げることができる。

【0014】そのような置換アルキル基としては、例えば炭素原子数3~6のシクロアルキルで置換された炭素

原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のポリハロアルキル基、炭素原子数1～6のヒドロキシアルキル基、炭素原子数2～6のアルコキシアルキル基、炭素原子数2～6のシアノアルキル基、炭素原子数2～6のカルボキシアルキル基、炭素原子数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素原子数3～8のアルカノイルアルキル基、炭素原子数16以下のアロイルアルキル基、置換基を有していてもよいフェニルもしくはナフチル-C1～C5アルキル基、窒素原子が一つまたは二つのC1～C3アルキルで置換されていてもよいカルバモイル-C1～C3アルキル基、窒素原子が一つもしくは二つのC1～C3アルキルまたはC7～C11アラルキルで置換されていてもよいアミノ-C1～C5アルキル基、飽和5ないし7員環状アミノ-C1～C3アルキル基等が挙げられる。

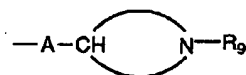
【0015】代表的な置換アルキル基を挙げれば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチルなどの炭素原子数1～3のポリハロアルキル基、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチルなどの炭素原子数1～6のヒドロキシアルキル基、アミノメチル、アミノエチル、1-アミノエチル、などの炭素原子数1～5のアミノアルキル基、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルなどの炭素原子数1～6のアルコキシアルキル基、カルボキシエチル、カルボキシプロピルなどの炭素原子数2～6のカルボキシアルキル基、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチルなどの炭素原子数3～7のアルコキシカルボニルアルキル基、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、1-もしくは2-ナフチルメチルなどの、フェニルまたはナフチル-C1～C5アルキル基（フェニルまたはナフチル部分にC1～C3アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、水酸基、C1～C3アルコキシ基などの置換基を有していてもよい）、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルメチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つのC1～C3アルキルで置換されていてもよいカルバモイル-C1～C3アルキル基、アミノエチル、アミノプロピル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノエチル、N-メチル-N-ベンジルアミノエチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つのC1～C3アルキルまたはC7～C11アラルキルで置換されていてもよいアミノ-C1～C5アルキル基、1-ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチルなどの飽和5ないし7員環状アミノ-C1～C3アルキル基等が挙げられ、R<sub>6</sub>および

R<sub>7</sub> においてはフェニルエチルなどのフェニル-C1～C5アルキル基が挙げられる。

【0016】Qにおける低級アルキレン基並びにR<sub>a</sub>におけるビニル基およびエチニル基の置換基としては、例えばアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和複素環基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、および式-CON(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>で示される基などが挙げられる。低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等の炭素原子数6以下のアルキレン基が挙げられる。アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジニルカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環-カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。R<sub>p</sub>およびR<sub>q</sub>が互いに結合して形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基としては、前記のR<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>が形成する、環状アミノ基の場合と同様の例を挙げることができる。

【0017】式-S(O)<sub>n</sub>R<sub>8</sub>で表される基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基などの炭素原子数8以下のアルキルスルホニル基および対応するアルキルスルフィニル基、アルキルチオ基を挙げることができる。式

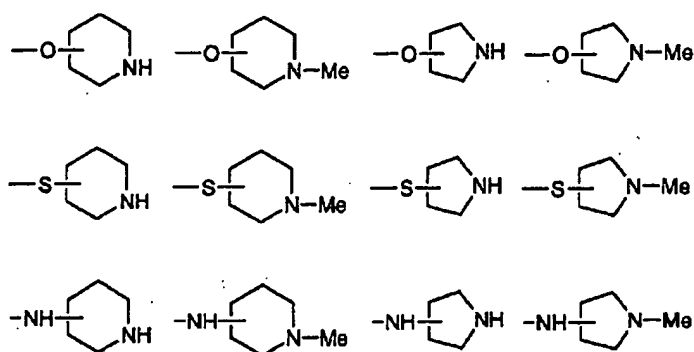
【化7】



で表される基としては例えば、

【化8】





で表される基が挙げられ、好ましくは、(ピペリジン-3-イル)オキシ、(ピペリジン-4-イル)オキシ、(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ、(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ、(ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ、(ピペリジン-3-イル)チオ、(ピペリジン-4-イル)チオ、(1-メチルピペリジン-3-イル)チオ、(1-メチルピペリジン-4-イル)チオ、(ピロリジン-3-イル)チオ、(1-メチルピロリジン-2-イル)チオ、(ピペリジン-3-イル)アミノ、(ピペリジン-4-イル)アミノ、(1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ、(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ、(ピロリジン-3-イル)アミノ、(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノが挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、プロベニル、2-プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の炭素原子数6以下のアルケニル基が挙げられる。アルキニル基としては、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル等の炭素原子数6以下のアルキニル基が挙げられる。

【0018】 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ 、 $Y_7$ として、例えば次のようなものが挙げられる。

1.  $Y_1 \sim Y_7$ のうち、いずれか1つが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{C}(\text{R}_{11})\text{R}_{12})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、または $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ を表し、1つが $-\text{CH}_2-$ を表し、他の5つは同一または異なって各々単結合または $-\text{CH}_2-$ を表す。さらに、具体的には次のものが挙げられる。

1-1.  $Y_1$ が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{C}(\text{R}_{11})\text{R}_{12})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、または $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ を表し、 $Y_2$ が $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_3 \sim Y_7$ が同一または異なって各々単結合または $-\text{CH}_2-$ を表す。

1-2.  $Y_7$ が $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、または $-\text{C}(=\text{C}(\text{R}_{11})\text{R}_{12})-$ を表し、 $Y_6$ が $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_1 \sim Y_5$ が同一または異なって各々単結合または $-\text{CH}_2-$ を表す。

1-3.  $Y_1$ および $Y_7$ が $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ のうち、いずれか1つが $-\text{CH}_2-$

、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{C}(\text{R}_{11})\text{R}_{12})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ または $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ を表し、他の4つは同一または異なって各々単結合または $-\text{CH}_2-$ を表す。

1-4.  $Y_1$ が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{C}(\text{R}_{11})\text{R}_{12})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、または $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ を表し、 $Y_2 \sim Y_4$ が各々 $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_5$ および $Y_6$ が単結合を表す。

【0019】2.  $Y_1 \sim Y_6$ のいずれか隣りあう2つが一緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表し、他の4つが同一または異なって各々単結合または $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_7$ が単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{C}(\text{R}_{11})\text{R}_{12})-$ または $-\text{CH}_2-$ を表す。さらに、具体的には次のものが挙げられる。

2-1.  $Y_1$ 、 $Y_2$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す。

2-2.  $Y_1$ が $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_2$ 、 $Y_3$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す。

2-3.  $Y_1$ および $Y_2$ が各々 $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_3$ 、 $Y_4$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す。

2-4.  $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ が各々 $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_4$ 、 $Y_5$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す。

【0020】3.  $Y_1$ が $-\text{O}-$ または $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ を表し、 $Y_2 \sim Y_7$ のいずれか1つが $-\text{CO}-$ を表し、他の5つは同一または異なって各々単結合または $-\text{CH}_2-$ を表す。さらに、具体的には次のものが挙げられる。

3-1.  $Y_2$ が $-\text{CO}-$ を表す。

3-2.  $Y_2$ が $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_3$ が $-\text{CO}-$ を表す。

3-3.  $Y_2$ および $Y_3$ が $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_4$ が $-\text{CO}-$ を表す。

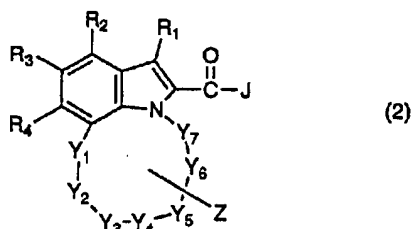
3-4.  $Y_2$ 、 $Y_3$ および $Y_4$ が各々 $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_5$ が $-\text{CO}-$ を表す。

3-5.  $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ および $Y_5$ が各々 $-\text{CH}_2-$ を表し、 $Y_6$ が $-\text{CO}-$ を表す。また、 $Y_1 \sim Y_7$ のうち、2~5個、特に2~4個が単結合を表し、残りが単結合以外の基を表すものが好ましい。

3-6.  $Y_1 \sim Y_7$ のうち、2個が単結合を表し、残りが単結合以外の基を表すものが好ましい。

【0021】さらに、本発明は、化合物(1)を製造する方法に関するものであり、そして該方法は、式(2)

## 【化9】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ 、 $Y_7$ 、 $Z$ は前記と同じ意味を有し、 $J$ は容易に求核試薬によって置換しうる脱離基を表わす。)で表されるカルボン酸の反応性誘導体をグアニジンと反応させて式(1)において示したグアニジノカルボニル基( $-C(=O)N=C(NH_2)_2$ 基)を形成させ、そして必要に応じて生成物を医薬として許容し得る酸付加塩に変換することからなる。なお、本反応においては、式(2)に示した酸誘導体が水酸基やアミノ基のような、反応に活性な基を有する場合には、これらの基を予め適当な保護基で保護しておき、本反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とするアシルグアニジン誘導体(1)を製造することができる。式

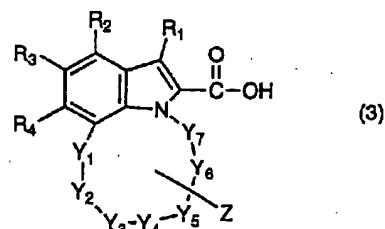
(2)で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物(混合酸無水物を含む)あるいはエステル誘導体が挙げられ、具体的には、酸ハロゲン化物としては酸クロリドまたは酸ブロミド、混合酸無水物としてはエチルオキシカルボニルクロリド、イソブチルオキシカルボニルクロリドなどのアルキルオキシカルボニル型、および塩化ジエチルアセチル、塩化トリメチルアセチルなどの $\alpha$ -ポリアルキル置換カルボン酸塩化物型化合物との混合酸無水物、エステル誘導体としては

【0022】酸ハロゲン化物または酸無水物(混合酸無水物を含む)と反応させる場合には、塩基または過剰のグアニジンの存在下、溶媒中で冷却下ないし室温で実施することができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が、溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン、などの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げられる。

【0023】エステル誘導体と反応させる場合には、等モルないし過剰のグアニジンの存在下、溶媒中で冷却ないし加熱しながら行われる。活性エステルの場合は、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒中で、他のエステルの場合には、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒中で反応させることが好ましい。場合によっては溶媒留去後、130℃付近にて短時間加熱することも可能である。

【0024】また本発明化合物(1)は、一般式(3)

## 【化10】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ 、 $Y_7$ 、 $Z$ は前記と同じ意味を有する。)で表されるカルボン酸とグアニジンとを好ましくは縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下反応させることによって得ることができる。なお、本反応においては、式(3)に示した化合物がカルボキシル基や水酸基、アミノ基のような、反応に活性な基を有する場合には、これらの基を予め適当な保護基で保護しておき、本反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とするアシルグアニジン誘導体(1)を製造することができる。

【0025】反応は、たとえば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化合物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルアジド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール(Angew.Chem.Int.Ed.Engl., Vol. 1, 351(1962)などの縮合剤の存在下、場合によっては、たとえば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)などの添加剤を加えて、たとえば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ク

ロクロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒中で行なうことが好ましい。

【0026】前記製造において、反応に活性な水酸基、アミノ基、カルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, JOHN WILEY & SONS, 1991年)。例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。

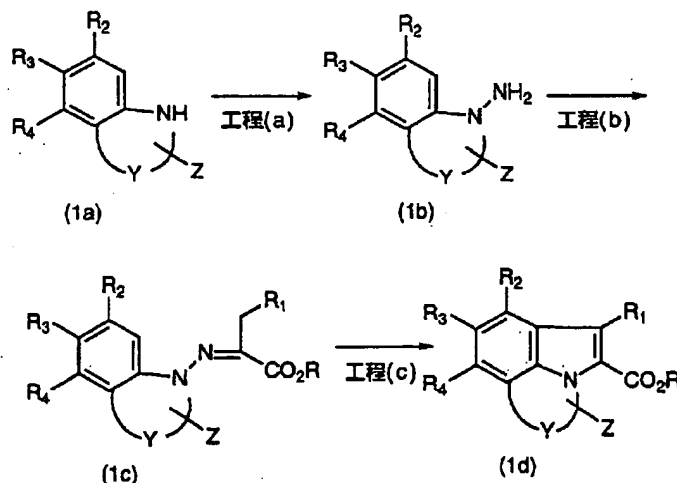
【0027】カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の

存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0028】前記製法の原料化合物となる一般式(2)および一般式(3)に示された3環性インドールカルボン酸類は、文献公知(例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1992), (6)679-683; 特開平2-273678号公報; 特開平3-41068号公報; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1987), (9)2079-2090; J. Am. Chem. Soc. (1958), 80, 5574-5575など)であるか、または公知の化合物と類似の方法により製造することができる。なお、一般式(3)に示されたカルボン酸は、下記一般式(1d)に示されたエステルから通常行われる加水分解反応により容易に導くことができ、一般式(2)に示されたカルボン酸の反応性誘導体は、一般式(3)に示されたカルボン酸から通常行われる一般的方法に従って合成することができる。そこで、以下に一般式(1d)で表されるエステルの合成方法を示す。

【0029】(合成法-1)一般式(1d)の化合物は、下記の反応式に従って合成することができる。

【化11】

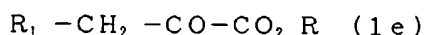


(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $Z$ は前記と同様の意味を表わし、 $-Y-$ は、 $-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4-Y_5-Y_6-Y_7-$ を表し、 $R$ は低級アルキル基を表わす。)

工程(a)は、化合物(1a)のN-ニトロソ化及び得られたN-ニトロソ体の還元から成り、まず化合物(1a)のN-ニトロソ化は、有機酸(例えば酢酸)または鉍酸あるいは、これらの酸を含有する水性媒体中で、亜硝酸ナトリウムと反応させることにより行うことができ

る。つづくN-ニトロソ体の還元は、反応に不活性な溶媒(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)中で、還元剤として水素化リチウムアルミニウムを用いて還元を行うか、あるいは酸の存在下、金属亜鉛を用いて還元を行う方法、あるいは触媒的水素添加により還元を行う方法も可能である。工程(b)及び工程(c)は、通常よく知られているフィッシャー(Fischer)のインドール合成法を用いることにより行うことができる。その際、化合物(1b)とヒルビン酸エステル誘導体(1

e)

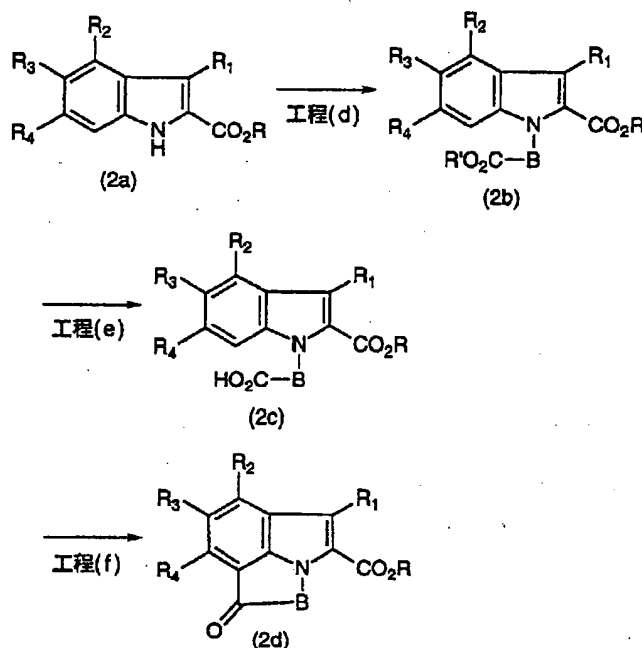


(式中、 $R_1$ 、 $R$ は前記と同様の意味を表わす。)の縮合により中間体としてヒドラゾン(1c)が生成し、このヒドラゾン(1c)がさらに縮合して、一般式(1

d)の化合物を与える。

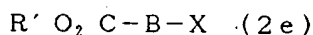
【0030】(合成法-2)一般式(2d)の化合物は、下記の反応式に従って合成することができる。

【化12】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R$ は前記と同様の意味を表わし、 $R'$ は低級アルキル基を表わし、 $B$ は非置換または置換基を有する炭素原子2ないし6のアルキレン鎖(該アルキレン鎖のうちの1つのメチレン基は酸素原子、硫黄原子または窒素原子でおきかわっていてもよい、但し、酸素原子、硫黄原子または窒素原子はエステル基( $CO_2 R'$ 基)とは隣りあわないものとする)を表わす。]

工程(d)は、公知もしくは公知の方法を用いて合成しうるインドール-2-カルボン酸誘導体(2a)と化合物(2e)



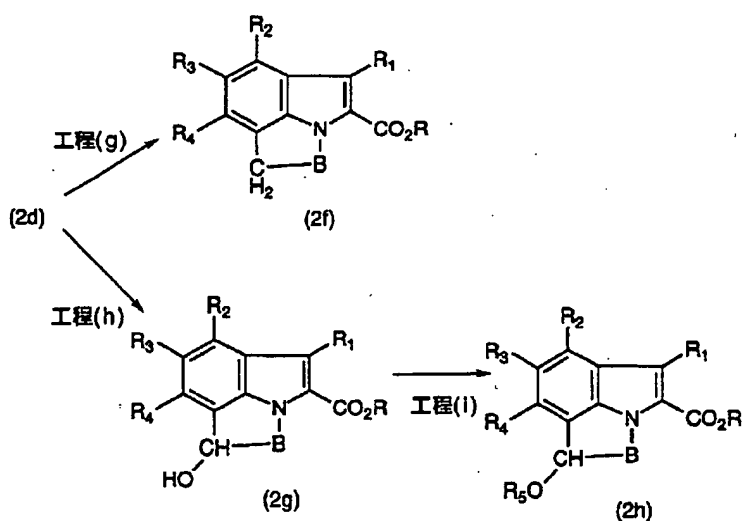
(式中、 $R'$ 、 $B$ は前記と同様の意味を表わし、 $X$ は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの脱離基を表わす。)を、不活性な溶媒(例えば、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランなど)中、塩基の存在下にて反応させることにより行うことができる。本工程で用いられる塩基としては、無機塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)、有機塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジンなど)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化カリウム、水素化ナトリウムなど)などがあげられる。また、特に化合物(2b)において、 $B$ の炭素鎖数が2の場合は、不活性溶媒(例えば、 $N$ 、

$N$ -ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)中、触媒量のベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド(Triton B)存在下、アクリル酸エステル誘導体を反応させることにより行うこともできる。工程(e)の加水分解反応は、酸性条件(例えば、酢酸-硫酸など)下にて行うことができる。

【0031】工程(f)の閉環反応は、通常知られているフリーデル・クラフツ反応を用いて行うことができる。方法としては、例えばカルボン酸(2c)を塩化チオニルあるいは五塩化リンなどで酸ハライドとしてから塩化アルミニウム、五塩化アンチモン、三塩化鉄、四塩化スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛、三ふっ化ほう素などのルイス酸を用いて閉環反応を行うことができる。本工程に用いる溶媒としては、ニトロベンゼン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどの溶媒を用いることができる。又、別法としては、カルボン酸(2c)をPPA(ポリリン酸)あるいはPPE(ポリリン酸エステル; polyphosphate ester)中にて反応させることにより閉環反応を行うことができる。

【0032】さらに、化合物(2d)は、例えば下記のスキームに示すような化合物(2f)、(2g)、(2h)に変換することができる。

【化13】



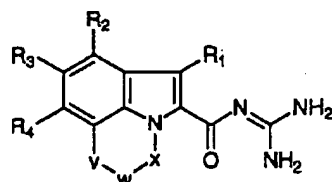
(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R$ 、 $B$ は前記と同様の意味を表わす。) 工程(g)の還元は、例えばトリフルオロ酢酸中、トリエチルシランを用いて行うことができる。工程(h)の還元は、例えば水素化ホウ素ナトリウムを用いて行うことができる。工程(i)は、前出の工程(d)と同様の反応条件にて行うことができる。あるいは対応するアルコール誘導体( $R_5O$  H)との酸触媒(例えば、硫酸、塩酸、芳香族スルホン酸、アルキルスルホン酸など)を用いた脱水反応によっても行うことができる。また、上記合成法以外には、インドール-2-カルボン酸誘導体より、文献から知られている方法と同様にして合成することができる。そのような方法としては、例えば、文献(例えば、Khim, Geterosikl, Soedin, (1979), (6)839-841 など)に記載されている方法、あるいは後述の参考例に示したような方法があげられる。

【0033】なお、上記合成法において、各中間体化合

物がカルボキシル基や水酸基、アミノ基のような反応に活性な基を有する場合には、これらの基をあらかじめ適当な保護基で保護しておき、各工程を実施した後に必要に応じて保護基を除去することにより、目的とする一般式(2)および一般式(3)で示した化合物を製造することができる。

【0034】上記のようにして製造される一般式(1)で表わされる化合物として、例えば下記の化合物が挙げられる。

【化14】



【表1】

表1

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【表2】

表2

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【0035】

【表3】

表3

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【表4】

表4

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【表5】

表5

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -

【0036】

【表6】



表6

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【表7】

表7

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【0037】

【表8】

表 8

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-S-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-S-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-S-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-S-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【表9】

表9

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	Cl	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	H	Cl	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
F	H	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	F	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	F	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	H	F	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	

【表10】

表10

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-v-	-w-	-x-
H	Cl	H	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub>	
H	H	Cl	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	H	H	Cl	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
F	H	H	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	F	H	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	H	F	H	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	
H	H	H	F	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-	-CH <sub>2</sub> ·	

【0038】

【化15】

【表11】

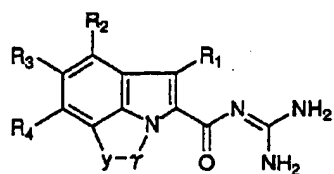


表 1 1

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-y-	-γ-
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【表12】

表12

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-y-	-γ-
H	Cl	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CO-	-CH <sub>2</sub> -

【表13】

表13

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-y-	-γ-
H	Cl	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CHOH-	-CH <sub>2</sub> -

【0039】

【表14】

表14

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-y-	-γ-
H	Cl	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -

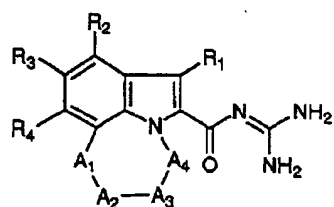
【表15】

表15

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-y-	-γ-
H	Cl	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	Cl	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	Cl	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CF <sub>3</sub>	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
F	H	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	F	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	F	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -

【0040】

【化16】



【表16】

表16

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -	-A <sub>2</sub> -	-A <sub>3</sub> -	-A <sub>4</sub> -
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【0041】

【表17】



表17

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -	-A <sub>2</sub> -	-A <sub>3</sub> -	-A <sub>4</sub> -
H	H	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CO-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

【0042】

【表18】

表18

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -	-A <sub>2</sub> -	-A <sub>3</sub> -	-A <sub>4</sub> -
H	H	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-O-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-
H	F	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-
H	Cl	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-

【0043】

【化17】

【表19】

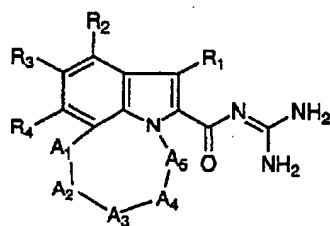


表19

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub> -
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

【0044】

【表20】

表20

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub> -
H	H	H	H	-CO-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CO-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CO-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CO-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CO-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CO-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

【0045】

【表21】

表21

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub> -
H	H	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-C(=CH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

【0046】

【表22】

表22

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub> -
H	H	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

【0047】

【表23】

表23

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub> -
H	H	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

【0048】

【表24】

表24

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub> -
H	H	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	H	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

【表25】

表25

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-$
H	H	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	F	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	Cl	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CF}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	H	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	F	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	Cl	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CF}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

【表26】

表26

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-$
H	H	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	F	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	Cl	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CF}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CH}_2\text{OH}$	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CH}_3$	OH	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	$\text{CH}_3$	H	OH	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	Cl	OH	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	Cl	H	OH	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	F	OH	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
H	F	H	OH	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

【表27】



表27

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub> -
H	H	H	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	OH	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	OH	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	OH	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	OH	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	OH	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

【表28】

表28

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	-A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub> -
H	H	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CF <sub>3</sub>	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	CH <sub>3</sub>	H	OH	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	OH	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	Cl	H	OH	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	OH	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
H	F	H	OH	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

【0049】本発明の置換グアニジン誘導体は、そのグアニジン部分を前記式(1)のとおりに表記したが、当該化合物には互変異性が存在し得る。すなわち、グアニジ

ン部分がジアミノメチレンアミノである互変体〔Ind-C(O)N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>〕とアミノイミノメチレンアミノである互変体〔Ind-C(O)NH-C(=N

H)NH<sub>2</sub>〕とが存在し得、両者は状態が相違するだけで同一の化合物である。したがって、本発明はこれらのいずれの互変体をも包含するものである(上記式中、Indはインドール部分を示す)。一般式(1)の化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたセلامي体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に自体公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってセلامي体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの自体公知の方法によって分割することができる。

【0050】一般式(1)で表される化合物は、必要に応じて医薬として許容される無機酸または有機酸との酸付加塩とすることができる。そのような酸付加塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩等が挙げられる。また、一般式(1)で表される化合物およびその酸付加塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

【0051】本発明化合物は、ナトリウム/プロトン(Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>)交換輸送系阻害作用を有し、ナトリウム/プロトン(Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>)交換輸送系の異常に起因する疾患、例えば、高血圧、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害、不整脈、狭心症、糖尿病、心肥大、脳虚血障害、細胞の過剰増殖が原因となる疾患または内皮細胞の障害による疾患等の治療、予防薬として有用である。

【0052】本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に活性化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1~2000mg好ましくは1~200mgを1回または

数回に分けて投与することができる。

#### 【0053】

【実施例】以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

#### 参考例1

エチル2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン-5-カルボキシラートの合成

(a)エチル1-エトキシカルボニルメチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成  
エチル7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(2.00g, 8.45mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液中に60%水素化ナトリウム(0.34g, 8.54mmol)を加え、反応液が透明になるまで室温にて攪拌した。次にプロモ酢酸エチル(1.43g, 8.54mmol)を加えてから、50~60℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却してから氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、有機層を水洗いした後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/n-ヘキサン=5/95で溶出)で精製することにより、エチル1-エトキシカルボニルメチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(2.11g)を得た。

<sup>1</sup>Hnmr(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.29(3H, t, J=7.26Hz), 1.38~1.43(3H, m), 4.23(2H, dd, J=6.93, 14.19Hz), 4.38(2H, dd, J=7.26, 14.19Hz), 5.48(2H, br-s), 7.20~7.26(1H, m), 7.53(1H, s), 7.93~7.98(2H, m).

(b)エチル2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン-5-カルボキシラートの合成

エチル1-エトキシカルボニルメチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(2.11g, 6.59mmol)を、テトラヒドロフラン(70ml)中、10%パラジウム-炭素(0.20gmmol)を加え、常温常圧にて接触還元を行った。反応終了後、触媒を濾別し濾液を減圧濃縮して得られた残渣中にトルエン(100ml)及びナトリウムメキシド(0.35g, 6.48mmol)を加えてから2時間加熱還流した。次に溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/n-ヘキサン=2/8で溶出)で精製することにより、エチル2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン-5-カルボキシラート(1.38g)を得た。

<sup>1</sup>Hnmr(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.39~1.45(3H, m), 4.39(2H, dd, J=7.26, 14.19Hz), 5.24(2H, s), 6.71(1H, d, J=7.26Hz), 6.98(1H, dd, J=7.26, 8.25Hz), 7.23(1H, s),

7.24(1H, dd, J=0.66, 8.24Hz).

【0054】参考例2

エチル5, 6-ジヒドロ-9-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシラートの合成

(a) エチル1-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(70.0g, 344mmol) アクリル酸tert-ブチル(53.0g, 413mmol), ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド(5.76g, 34.4mmol)及び1, 4-ジオキサン(1000ml)の混合物を60~62℃にて8.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣中に水(1000ml)及び酢酸(30ml)を加えてから酢酸エチルで抽出(2回)し、抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルアルコール(230ml)から結晶化することにより、エチル1-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(9.2g)を得た。融点 78-79℃

(b) エチル1-(2-カルボキシエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.76g, 11.4mmol)、トリフルオロ酢酸(14.8g, 130mmol)及びジクロロメタン(50ml)の混合物を室温にて5時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残渣中に、水を加えてからジエチルエーテルで抽出(3回)し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、エチル1-(2-カルボキシエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.12g)を得た。融点 133-134℃(ジイソプロピルエーテルより再結晶)

(c) エチル5, 6-ジヒドロ-9-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシラートの合成

エチル1-(2-カルボキシエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(1.00g, 3.63mmol)、塩化チオニル(1.35g, 11.4mmol)及びクロロホルム(16ml)の混合物を5時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残渣中に、ジクロロメタン(80ml)を加え、室温にて攪拌した。つづいて塩化アルミニウム(2.02g, 15.1mmol)を加えてから室温にて1.5時間攪拌し、さらに0.5時間加熱還流した。反応液を水(300ml)及び35%塩酸(1.5ml)の混合物中に加えてからクロロホルムで抽出(3回)し、抽出液を水洗してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒

を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=3/97で溶出)で精製することにより、エチル5, 6-ジヒドロ-9-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシレート(0.53g)を得た。融点 103-104℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

【0055】参考例2に示した方法に準じて、以下に示す化合物を合成した。

(1) エチル9-クロロ-5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシレート

融点 124-125℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

(2) エチル5, 6-ジヒドロ-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシレート

融点 131-132℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

(3) エチル5, 6-ジヒドロ-7-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシレート

融点 122-123℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

(4) エチル5, 6-ジヒドロ-8-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシレート

融点 106-107℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

(5) エチル5, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシレート

融点 106-107℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

【0056】参考例3

エチル2, 3-ジヒドロ-7-メチル-ピロロ〔1, 2, 3-de〕-1, 4-ベンズオキサジン-5-カルボキシラートの合成

(a) エチル7-ヒドロキシ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル7-ベンジルオキシ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(15.0g, 485mmol)、ギ酸アンモニウム(30.6g, 485mmol)、10%パラジウム炭素(2.00g)及びエタノール(450ml)の混合物を0.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却してから不溶物を濾別し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/トルエンから結晶化することにより、エチル7-ヒドロキシ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(6.96g)を得た。融点 211-212℃

(b) エチル4-メチル-7-[2-(2-テトラヒドロ-2H-ピラニル)オキシエトキシ]-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル7-ヒドロキシ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (2.80 g, 12.8mmol)、テトラヒドロ-2-(2-ヨードエトキシ)-2H-ピラン (4.92 g, 19.2mmol)、炭酸カリウム (7.88 g, 57.0mmol) 及びアセトン (90ml) の混合物を16.5時間加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下にて濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=3/97で溶出) で精製することにより、無色油状物のエチル-4-メチル-7-[2-(2-テトラヒドロ-2H-ピラニル)オキシエトキシ]-1H-インドール-2-カルボキシラート (3.00 g) を得た。

(c) エチル7-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成  
エチル4-メチル-7-[2-(2-テトラヒドロ-2H-ピラニル)オキシエトキシ]-1H-インドール-2-カルボキシラート (3.20 g, 9.21mmol) をテトラヒドロフラン (70ml) に溶解してから室温にて、2N塩酸 (30ml) を加えた。この混合物を室温にて3時間攪拌してから反応液中に水 (200ml) を加え、つづいて28%アンモニア水を加え、中和 (pH=7~8) した。次に酢酸エチルで抽出 (2回) し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから結晶化することにより、エチル7-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (1.93 g) を得た。融点 166~167°C

(d) エチル7-(2-メタンスルホニルオキシエトキシ)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル7-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (1.10 g, 4.18mmol)、トリエチルアミン (0.93 g, 9.19mmol) 及びジクロロメタン (30ml) の混合物を-10°Cまで冷却してから、攪拌下-10°Cにてメタンスルホンクロライド (0.57 g, 5.01mmol) を滴下した。滴下終了後、さらに-10°Cにて2時間攪拌してから、反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出 (3回) した。抽出液は飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、5%塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、エチル7-(2-メタンスルホニルオキシエトキシ)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを得た。なお、この化合物は、これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

(e) エチル2,3-ジヒドロ-7-メチル-ピロロ

[1,2,3-de]-1,4-ベンズオキサジン-5-カルボキシラートの合成

エチル7-(2-メタンスルホニルオキシエトキシ)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (1.30 g, 3.81mmol)、60%水素化ナトリウム (0.15 g, 3.81mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (65ml) の混合物を室温にて8時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液は5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/98で溶出) で精製することにより、エチル2,3-ジヒドロ-7-メチル-ピロロ[1,2,3-de]-1,4-ベンズオキサジン-5-カルボキシラート (0.87 g) を得た。融点 101~102°C (イソプロピルアルコールより再結晶)

【0057】参考例4

エチル2,3-ジヒドロ-1-メチル-7-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-5-カルボキシラートの合成

(a) 4-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-ニトロベンゾトリフルオリドの合成  
4-クロロ-3-ニトロベンゾトリフルオリド (26.0 g, 115mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100ml) 溶媒中に、0°Cにて2-(メチルアミノ)エタノール (17.3 g, 231mmol) を滴下した。反応温度を室温まで上昇させてから、さらに室温にて1時間攪拌した。次に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2回) した。有機層を5%塩化ナトリウム水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3で溶出) で精製することにより、4-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-ニトロベンゾトリフルオリドの油状物を得た。

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ; 2.04(1H, t, J=5.93Hz)、2.91(3H, s)、3.53(2H, t, J=5.28Hz)、3.84(2H, dd, J=5.61, 10.89Hz)、7.26(1H, d, J=8.91Hz)、7.60(1H, dd, J=2.31, 8.91Hz)、8.02(1H, d, J=1.32Hz)。

(b) 4-[N-メチル-N-(2-(2-テトラヒドロ-2H-ピラニル)オキシエチル)アミノ]-3-ニトロベンゾトリフルオリドの合成

4-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-ニトロベンゾトリフルオリド (29.0 g, 110mmol)、p-トルエンスルホン酸1水和物 (2.09 g, 11.0mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (18.5 g, 220mmol) 及びテトラヒドロフラン (600ml) の混合物を室温にて4.5時間攪拌した。反応液中に炭酸水素ナトリウム (10 g) を加え、室温にて30分間攪拌してから不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮

して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝5／95で溶出）で精製することにより、4-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-テトラヒドロ-2*H*-ピラニル）オキシエチル〕アミノ〕-3-ニトロベンゾトリフルオリドの油状物を得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47~1.72(6*H*, *m*)、2.95(3*H*, *s*)、3.45~3.79(5*H*, *m*)、3.92~4.00(1*H*, *m*)、4.56~4.58(1*H*, *m*)、7.24(1*H*, *d*,  $J=8.90\text{Hz}$ )、7.54~7.58(1*H*, *m*)、7.99(1*H*, *d*,  $J=1.64\text{Hz}$ )。

(c) 2-メチル-4-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-テトラヒドロ-2*H*-ピラニル）オキシエチル〕アミノ〕-3-ニトロベンゾトリフルオリドの合成

4-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-テトラヒドロ-2*H*-ピラニル）オキシエチル〕アミノ〕-3-ニトロベンゾトリフルオリド (5.00 g、14.4 mmol)、トリメチルスルホニウムヨウダイド (5.86 g、28.7 mmol) 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド (80 ml) の混合物中に、15~20℃にて攪拌下、*tert*-ブトキシド (3.22 g、28.7 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を滴下した。さらに 15~16℃にて1時間攪拌してから反応液を0℃まで冷却した。反応液を冷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) した。抽出液を5%塩化ナトリウム水で洗浄 (2回) してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝3／97で溶出）で精製することにより、2-メチル-4-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-テトラヒドロ-2*H*-ピラニル）オキシエチル〕アミノ〕-3-ニトロベンゾトリフルオリドの油状物を得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48~1.76(6*H*, *m*)、2.32(3*H*, *d*,  $J=1.32\text{Hz}$ )、2.91(3*H*, *s*)、3.35(2*H*, *t*,  $J=5.61\text{Hz}$ )、3.46~3.57(2*H*, *m*)、3.74~3.90(2*H*, *m*)、4.56~4.57(1*H*, *m*)、7.07(1*H*, *d*,  $J=8.90\text{Hz}$ )、7.57(1*H*, *d*,  $J=8.91\text{Hz}$ )。

【0058】(d) 〔3-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-テトラヒドロ-2*H*-ピラニル）オキシエチル〕アミノ〕-2-ニトロ-6-トリフルオロメチルフェニル〕ビルビン酸エチルの合成

カリウムエトキシド (1.11 g、13.2 mmol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 混合物中に、室温にて、シュウ酸ジエチル (1.94 g、13.2 mmol) を滴下し、つづいて2-メチル-4-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-テトラヒドロ-2*H*-ピラニル）オキシエチル〕アミノ〕-3-ニトロベンゾトリフルオリド (2.40 g、6.62 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を滴下した。反応液を室温にて6時間乾燥してから、次に3℃まで冷却し、酢酸 (1.59 g、26.5 mmol) を滴下した。反応液を冷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2回) し

た。抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／9で溶出）で精製することにより、〔3-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-テトラヒドロ-2*H*-ピラニル）オキシエチル〕アミノ〕-2-ニトロ-6-トリフルオロメチルフェニル〕ビルビン酸エチルの油状物を得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41(3*H*, *t*,  $J=7.26\text{Hz}$ )、1.50~1.76(6*H*, *m*)、2.91(3*H*, *s*)、3.42~3.60(4*H*, *m*)、3.73~3.82(1*H*, *m*)、3.86~3.94(1*H*, *m*)、4.27(2*H*, *s*)、4.34~4.42(2*H*, *m*)、4.56~4.58(1*H*, *m*)、7.20(1*H*, *d*,  $J=9.24\text{Hz}$ )、7.62(1*H*, *d*,  $J=9.24\text{Hz}$ )。

(e) エチル7-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕-4-トリフルオロメチル-1*H*-インドール-2-カルボキシラートの合成

鉄粉 (2.42 g、43.3 mmol) 及び酢酸 (40 ml) 混合物を70℃にて攪拌した。次に〔3-〔*N*-メチル-*N*-〔2-（2-テトラヒドロ-2*H*-ピラニル）オキシエチル〕アミノ〕-2-ニトロ-6-トリフルオロメチルフェニル〕ビルビン酸エチル (2.00 g、4.33 mmol) のトルエン (20 ml) 溶液を上記混合物中に滴下してから、78~83℃にて2時間攪拌した。反応液を30℃まで冷却してから2*N*塩酸 (20 ml) 及びテトラヒドロフラン (20 ml) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。次に反応液をアンモニア水溶液中に注ぎ、さらに酢酸エチル (300 ml) を加え攪拌した。分液後、水層を酢酸エチル (200 ml) で抽出し、合一した有機層を5%塩化ナトリウム水溶液、つづいて5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／9で溶出）で精製することにより、エチル7-〔*N*-メチル-*N*-〔2-ヒドロキシエチル）アミノ〕-4-トリフルオロメチル-1*H*-インドール-2-カルボキシラートを得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37~1.42(3*H*, *m*)、2.88(3*H*, *s*)、3.23(1*H*, *br-s*)、3.36(2*H*, *t*,  $J=4.62\text{Hz}$ )、4.00(2*H*, *br-s*)、4.32~4.40(2*H*, *m*)、6.73(1*H*, *d*,  $J=7.92\text{Hz}$ )、7.28~7.35(2*H*, *m*)、11.73(1*H*, *br-s*)。

(f) エチル7-〔*N*-メチル-*N*-〔2-メタンスルホニルオキシエチル）アミノ〕-4-トリフルオロメチル-1*H*-インドール-2-カルボキシラートの合成 エチル7-〔*N*-メチル-*N*-〔2-ヒドロキシエチル）アミノ〕-4-トリフルオロメチル-1*H*-インドール-2-カルボキシラート (0.37 g、1.12 mmol)、トリエチルアミン (0.25 g、2.46 mmol) 及びテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物を-19℃まで冷却してから、攪拌下、メタンスルホンクロライド (0.14

g、1.23mmol)を滴下した。反応液を-18~-13℃にて1時間攪拌した後、冷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出(3回)した。抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、エチル7-(N-メチル-N-(2-メタンスルホニルオキシエチル)アミノ)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの油状物を得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40~1.43(3H, m)、2.97(3H, s)、3.24(3H, s)、3.49~3.52(2H, m)、4.39~4.46(2H, m)、4.51~4.55(2H, m)、6.89(1H, d, J=7.92Hz)、7.33~7.40(2H, m)、9.70(1H, br-s)。

【0059】(g) エチル2, 3-ジヒドロ-1-メチル-7-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[1, 2, 3-de]キノキサリン-5-カルボキシラートの合成  
エチル7-(N-メチル-N-(2-メタンスルホニルオキシエチル)アミノ)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.15g、7.71mmol)、60%水素化ナトリウム(0.31g、7.71mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(200ml)の混合物を室温にて1時間攪拌した。反応液を冷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルアルコールから再結晶することにより、エチル2, 3-ジヒドロ-1-メチル-7-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[1, 2, 3-de]キノキサリン-5-カルボキシレートを得た。融点 91~92℃

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39~1.44(3H, m)、3.02(3H, s)、3.50(2H, t, J=5.28Hz)、4.34~4.42(2H, m)、4.70(2H, t, J=5.28Hz)、6.35(1H, d, J=7.92Hz)、7.29~7.32(2H, m)。

#### 【0060】参考例5

エチル5, 6-ジヒドロ-9-メチル-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2-カルボキシラートの合成

エチル5, 6-ジヒドロ-9-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2-カルボキシレート(1.70g、6.61mmol)及びトリフルオロ酢酸(20ml)の混合物中に、室温にてトリエチルシラン(3.07g、26.4mmol)を滴下した。次に反応液を室温にて3時間攪拌した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣中に水を加えてから酢酸エチルで抽出(2回)し、抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、つづいて5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=3/97で溶出)で精製することにより、エチル5, 6-ジヒドロ-9-メチル-4

H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2-カルボキシラートを0.87g得た。融点 51~52℃(n-ヘキサンより再結晶)

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39~1.44(3H, m)、2.16~2.26(2H, m)、2.52(3H, s)、2.92~2.96(2H, m)、4.34~4.41(2H, m)、4.52~4.56(2H, m)、6.82(1H, d, J=7.26Hz)、6.92(1H, d, J=6.92Hz)、7.23(1H, s)。

参考例5に示した方法に準じて、以下に示す化合物を合成した。

(1) エチル5, 6-ジヒドロ-10-メチル-4H-アゼピノ[3, 2, 1-hi]インドール-2-カルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39~1.44(3H, m)、2.03~2.26(4H, m)、2.49(3H, s)、3.08~3.13(2H, m)、4.36(2H, dd, J=7.26, 14.19Hz)、4.74~4.78(2H, m)、6.77(1H, dd, J=0.99, 6.92Hz)、6.91(1H, d, J=7.26Hz)、7.26(1H, s)。

(2) エチル5, 6-ジヒドロ-9-クロロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2-カルボキシレート

融点 87~88℃(n-ヘキサンより再結晶)

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39~1.44(3H, m)、2.17~2.24(2H, m)、2.29~2.97(2H, m)、4.38(2H, dd, J=7.26, 14.19Hz)、4.52~4.56(2H, m)、6.90~6.93(1H, m)、7.03(1H, d, J=7.26Hz)、7.27(1H, s)。

(3) エチル5, 6-ジヒドロ-10-クロロ-4H-アゼピノ[3, 2, 1-hi]インドール-2-カルボキシレート

融点 44~45℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41(3H, t, J=7.26Hz)、2.03~2.23(4H, m)、3.08~3.12(2H, m)、4.36(2H, dd, J=6.93, 14.19Hz)、4.76~4.80(2H, m)、6.90(1H, d, J=7.59Hz)、6.98(1H, d, J=7.59Hz)、7.31(1H, s)。

(4) エチル5, 6-ジヒドロ-4H-アゼピノ[3, 2, 1-hi]インドール-2-カルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40(3H, t, J=7.26Hz)、2.08~2.23(4H, m)、3.12~3.16(2H, m)、4.35(2H, dd, J=7.26, 14.18Hz)、4.74~4.78(2H, m)、6.95~7.02(2H, m)、7.24(1H, s)、7.42~7.47(1H, m)。

#### 【0061】参考例6

エチル5, 6-ジヒドロ-10-メチル-7-オキソ-4H-アゼピノ[3, 2, 1-hi]インドール-2-カルボキシラートの合成

(a) エチル1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシ

ラート (8.50 g, 41.8 mmol)、60%水素化ナトリウム (1.67 g, 41.8 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (150 ml) の混合物を室温にて攪拌 (反応液が透明液となるまで) した。つづいてエチル 4-ブromoブチレート (8.16 g, 41.8 mmol) を上記混合物中に滴下し、さらに 27~29℃にて8時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=3/97で溶出) で精製することにより、エチル 1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21~1.27(3H, m)、1.40~1.45(3H, m)、2.04~2.19(2H, m)、2.30~2.35(2H, m)、2.56(3H, m)、4.12(2H, dd,  $J=7.26, 14.19\text{Hz}$ )、4.33~4.41(2H, m)、4.60~4.65(2H, m)、6.91~6.94(1H, m)、7.18~7.27(2H, m)、7.34(1H, d,  $J=0.66\text{Hz}$ )。

(b) エチル 1-(3-カルボキシプロピル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成  
エチル 1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (15.4 g, 48.5 mmol)、酢酸 (250 ml) 及び 30%硫酸 (125 ml) の混合物を 70~75℃にて1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却してから氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2回) した。次に有機層をアンモニア水 (28%アンモニア水 130 ml と水 100 ml より調製) で抽出し、得られた水層を 35%塩酸で pH=3~4 とした。析出した固体を濾取し、濾上物を水洗してから減圧下にて乾燥することにより、エチル 1-(3-カルボキシプロピル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを 9.2 g 得た。

融点 132~133℃ (アセトニトリルより再結晶)

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42(3H, t,  $J=7.26\text{Hz}$ )、2.10~2.20(2H, m)、2.40(2H, t,  $J=7.26\text{Hz}$ )、2.55(3H, d,  $J=0.66\text{Hz}$ )、4.37(2H, dd,  $J=7.26, 14.19\text{Hz}$ )、4.62~4.67(2H, m)、6.92~6.95(1H, m)、7.21~7.28(2H, m)、7.34(1H, s)。

【0062】(c) エチル 5, 6-ジヒドロ-10-メチル-7-オキソ-4H-アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

五酸化ニリン (100 g) 及び 85%りん酸 (100 g) の混合物を 80℃にて攪拌した。次にエチル 1-(3-カルボキシプロピル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (8.50 g, 31.3 mmol) を上記混合物に加え、80~83℃にて1時間攪拌した。反応液を 40℃まで冷却してから氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出 (2回) した。抽出液を 5%炭

酸水素ナトリウム水溶液、つづいて 5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=3/97で溶出) で精製することにより、エチル 5, 6-ジヒドロ-10-メチル-7-オキソ-4H-アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートを 7.21 g 得た。

融点 96~97℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41~1.46(3H, m)、2.29~2.38(2H, m)、2.61(3H, s)、3.07~3.11(2H, m)、4.35~4.43(2H, m)、4.81~4.85(2H, m)、7.03(1H, dd,  $J=0.66, 7.59\text{Hz}$ )、7.44(1H, s)、8.05(1H, d,  $J=7.59\text{Hz}$ )。

【0063】参考例6に示した方法に準じて、以下に示す化合物を合成した。

(1) エチル 5, 6-ジヒドロ-7-オキソ-4H-アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラート

融点 86~88℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

(2) エチル 10-クロロ-5, 6-ジヒドロ-7-オキソ-4H-アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラート

融点 119~120℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

【0064】参考例7

エチル 5, 6-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-9-メチル-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシラートの合成

エチル 5, 6-ジヒドロ-9-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシラート (3.00 g, 11.7 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) 及びエタノール (80 ml) の混合液に加えてから、反応液を 0℃まで冷却した。次に水素化ホウ素ナトリウム (0.44 g, 11.7 mmol) を加え、さらに 0℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残渣中に酢酸エチルを加え、つづいて 5%水酸化ナトリウム水を加えた。分液後、水層をさらに酢酸エチルで抽出 (2回) し、合一した有機層を 5%塩化ナトリウム水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9で溶出) で精製することにより、エチル 5, 6-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-9-メチル-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシラートを 2.40 g 得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40~1.45(3H, m)、1.74(1H, d,  $J=4.28\text{Hz}$ )、2.17~2.39(2H, m)、2.55(3H,

s)、4.39(2H, dd, J=7.26, 14.19Hz)、4.42~4.52(1H, m)、4.77~4.86(1H, m)、5.05~5.08(1H, m)、6.90~6.93(1H, m)、7.18(1H, d, J=6.93Hz)、7.28(1H, s)。

#### 参考例8

エチル5-フルオロ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

a) エチル3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-アジドプロペノエートの合成

ナトリウムエトキシド(11.1g, 163mmol)のエタノール(100ml)溶液を-45℃まで冷却してから、3-フルオロ-2-メチルベンズアルデヒド(9.00g, 65.2mmol)およびアジド酢酸エチル(21.0g, 163mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液をゆっくりと滴下した。さらに-35℃から5時間かけて-10℃まで反応温度を上げてから、反応液を冷却した塩化アンモニウム水溶液中に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液について5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/n-ヘキサン=3/97で溶出)で処理することにより、エチル3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-アジドプロペノエートを10.0g得た。

b) エチル5-フルオロ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

o-キシレン(500ml)を攪拌下、110℃まで加熱してから、エチル3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-アジドプロペノエート(10.0g, 40.1mmol)のo-キシレン(100ml)溶液をゆっくりと滴下した。さらに120~122℃にて5時間攪拌してから溶媒を減圧留去することにより得られた残渣をイソプロピルアルコール(60ml)から再結晶することによりエチル5-フルオロ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを3.58g得た。

融点 148~149℃

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.43 (3H, t, J=7.26Hz), 2.46 (3H, d, J=1.98Hz), 4.38~4.46 (2H, m), 7.01~7.08 (1H, m), 7.16~7.26 (2H, m), 8.99 (1H, br-s)。

参考例8に示した方法に準じて、以下に示す化合物を合成した。

(1) エチル4,5-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート

融点 174~175℃(ジエチルエーテル/n-ヘキサンの混合溶媒より再結晶)

(2) エチル5-クロロ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート

融点 169~170℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

(3) エチル4,6-ジメチル-1H-インドール-2

-カルボキシレート

融点 116~118℃(ジイソプロピルエーテルより再結晶)

(4) エチル4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート

融点 75~77℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

(5) エチル4-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート

融点 176~177℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

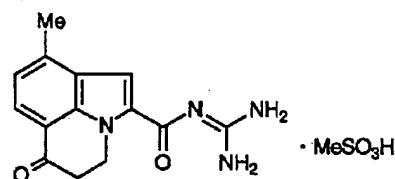
(6) エチル6-ベンジルオキシ-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート

融点 152~154℃(イソプロピルアルコールより再結晶)

#### 【0065】実施例1

N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

【化18】



エチル5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボキシレート(0.65g, 2.53mmol)、グアニジン・塩酸塩(1.21g, 12.6mmol)、ナトリウムメトキシド(0.68g, 12.6mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(35ml)の混合物を室温にて18時間攪拌した。反応液を10%塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液は5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、粗N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-6-オキソ-9-メチル-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボキサミドを得た。この粗生成物を含水イソプロピルアルコール及びメタンスルホン酸(0.47g, 4.89mmol)の混合物中に加えて加熱溶解してから0℃まで冷却した。析出した結晶を濾取し、さらにこの結晶を水から再結晶することにより、N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩(0.57g)を得た。融点 267~268℃(分解)

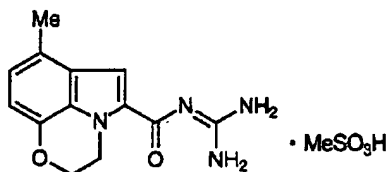
#### 【0066】実施例2

N-(アミノイミノメチル)-2,3-ジヒドロ-7-メチル-ピロロ[1,2,3-de]-1,4-ベンズ



オキサジン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

【化19】

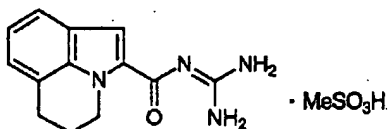


エチル2,3-ジヒドロ-7-メチル-ピロロ〔1,2,3-de〕-1,4-ベンズオキサジン-5カルボキシラート (0.60 g, 2.45mmol)、グアニジン・塩酸塩 (1.17 g, 12.2mmol)、ナトリウムメトキシド (0.66 g, 12.2mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (30ml) を用い、実施例1の方法に準じて反応を行ない、N-(アミノイミノメチル)-2,3-ジヒドロ-7-メチル-ピロロ〔1,2,3-de〕-1,4-ベンズオキサジン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (0.55 g) を得た。融点 268~269℃ (分解)

【0067】実施例3

N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

【化20】

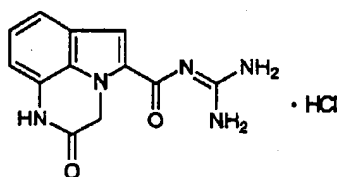


エチル5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキシラート (1.00 g, 4.36 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (2.08 g, 21.8mmol)、ナトリウムメトキシド (1.18 g, 21.8mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (30ml) を用い、実施例1の方法に準じて反応を行ない、N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (0.43 g) を得た。融点 233~234℃ (分解)

【0068】実施例4

N-(アミノイミノメチル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン-5-カルボキサミド・塩酸塩の合成

【化21】



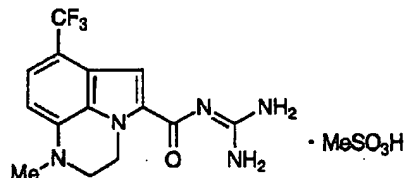
ナトリウムメトキシド (3.05 g, 56.5mmol)、メタノール (60ml) 溶液中に、グアニジン・塩酸塩 (5.39 g, 56.5mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。析出した食塩を濾去して得られた溶液中に、エチル2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン-5-カルボキシラート (1.38 g, 5.65mmol) を加えてから大部分のメタノールを減圧留去した。得られた残渣を130℃にて5分間加熱攪拌してから室温にて1時間放置した。反応液中に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を水洗いしてから無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5で溶出) で精製することにより、N-(アミノイミノメチル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン-5-カルボキサミドを得た。続いてこの化合物を塩化水素/メタノールで塩酸塩化することにより、N-(アミノイミノメチル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン-5-カルボキサミド・塩酸塩 (1.19 g) を得た。融点 328~329℃ (分解)

【0069】実施例1の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例5~実施例16の化合物を合成した。

実施例5

N-(アミノイミノメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-7-トリフルオロメチル-1H-ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化22】

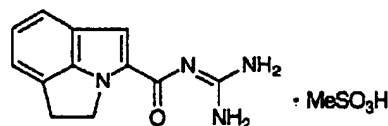


融点 211~212℃ (分解)

実施例6

N-(アミノイミノメチル)-4,5-ジヒドロ-ピロロ〔3,2,1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化23】

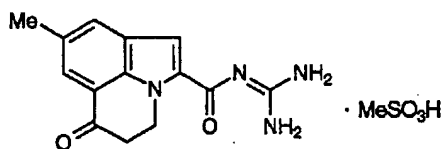


融点 257~258℃ (分解)

実施例7

N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-8-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕

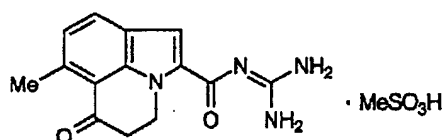
キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化24】



融点 257~258℃ (分解)

【0070】実施例8

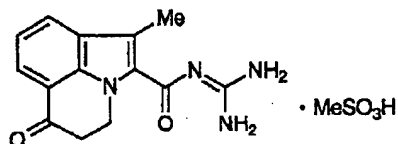
N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-7-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化25】



融点 284~285℃ (分解)

実施例9

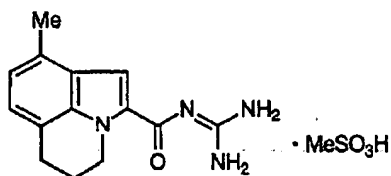
N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化26】



融点 251~252℃ (分解)

実施例10

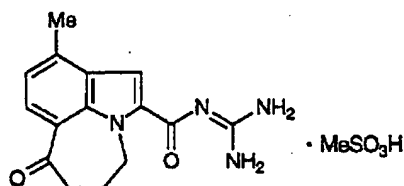
N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-9-メチル-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化27】



融点 247~248℃ (分解)

【0071】実施例11

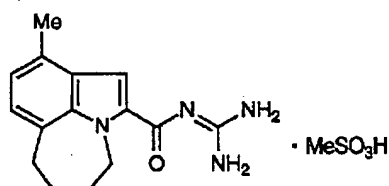
N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-10-メチル-7-オキソ-4H-アゼピノ〔3,2,1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化28】



融点 261~262℃ (分解)

実施例12

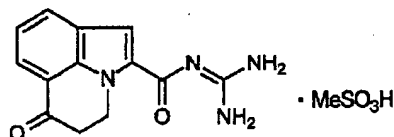
N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-10-メチル-4H-アゼピノ〔3,2,1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化29】



融点 244~245℃ (分解)

実施例13

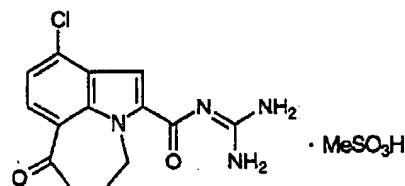
N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-6-オキソ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化30】



融点 273~274℃ (分解)

【0072】実施例14

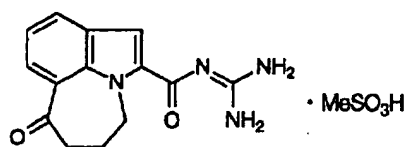
N-(アミノイミノメチル)-10-クロロ-5,6-ジヒドロ-7-オキソ-4H-アゼピノ〔3,2,1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化31】



融点 276~277℃ (分解)

実施例15

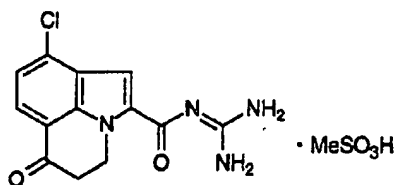
N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-7-オキソ-4H-アゼピノ〔3,2,1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩  
【化32】



融点 266~267℃ (分解)

#### 実施例16

N-(アミノイミノメチル)-9-クロロ-5,6-ジヒドロ-6-オキソ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩【化33】

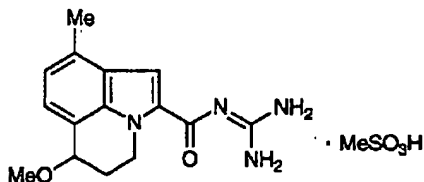


融点 278~279℃ (分解)

#### 【0073】実施例17

N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-メトキシ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

#### 【化34】



(a) エチル5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-メトキシ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキシラートの合成

エチル5,6-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-9-メチル-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキシレート (0.50 g, 1.93 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.08 g, 1.93 mmol) 及びテトラヒド

元素分析 ( $C_{15}H_{18}N_4O_2 \cdot CH_4SO_3$  として)

#### 【表29】

	C	H	N
計算値 (%)	50.25	5.80	14.65
測定値 (%)	50.01	5.88	14.34

#### 【0074】実施例18

N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-6-イソプロポキシ-9-メチル-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

#### 【化35】

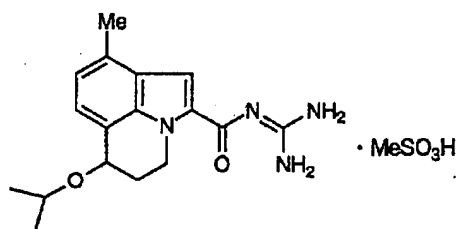
フラン (20 ml) の混合物中に、室温にて攪拌下、ヨウ化メチル (0.55 g, 3.86 mmol) を滴下し、さらに室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=5/95で溶出) で精製することにより、エチル5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-メトキシ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキシラートを0.31 g得た。

$^1H$ nmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42(3H, t,  $J=7.26$ Hz)、2.09~2.21(1H, m)、2.40~2.49(1H, m)、2.55(3H, s)、3.39(3H, s)、4.31~4.42(3H, m)、4.50~4.52(1H, m)、4.82~4.90(1H, m)、6.87~6.90(1H, m)、7.11(1H, d,  $J=6.93$ Hz)、7.27(1H, s)。

(b) N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-メトキシ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

エチル5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-メトキシ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキシレート (1.20 g, 4.39 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (4.19 g, 43.9 mmol)、ナトリウムメトキシド (2.37 g, 43.9 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) を用い、実施例1の方法に準じて反応を行い、N-(アミノイミノメチル)-5,6-ジヒドロ-9-メチル-6-メトキシ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩を得た。(ただし、本化合物はテトラヒドロフラン及びジエチルエーテルの混合溶媒から結晶を析出させた。)

$^1H$ nmr ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 2.06~2.15(1H, m)、2.24~2.41(4H, m)、3.31(3H, s)、4.18~4.28(1H, m)、4.53~4.56(1H, m)、4.69~4.75(1H, m)、6.95(1H, dd,  $J=0.99, 6.93$ Hz)、7.20(1H, d,  $J=7.26$ Hz)、7.50(1H, s)、8.31(4H, br-s)、11.18(1H, br-s)。



エチル 5, 6-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-9-メチル-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキシラート (0.70 g、2.70 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (2.58 g、27.0 mmol)、ナトリウムメトキシド (1.46 g、27.0 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) を用い、実施例 1 の方法に準じて反応を行い、粗 N-(アミノイミノメチル)-5, 6-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-9-メチル-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキサミドを得た。この化合物をメタンスルホン酸 (1.0 g) のイソプ

元素分析 ( $C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot CH_4SO_3$  として)

【表 30】

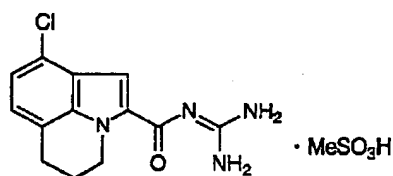
	C	H	N
計算値 (%)	52.67	6.38	13.65
測定値 (%)	52.33	6.42	13.36

【0075】実施例 1 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 19~21 の化合物を合成した。

実施例 19

N-(アミノイミノメチル)-5, 6-ジヒドロ-9-クロロ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化 3.6】

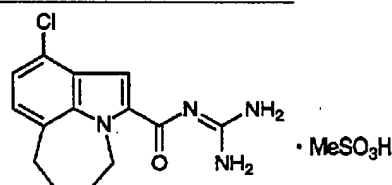


融点 267~268℃ (水及びイソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

実施例 20

N-(アミノイミノメチル)-5, 6-ジヒドロ-10-クロロ-4H-アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化 3.7】

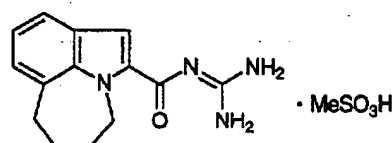


融点 244~245℃ (水及びイソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

実施例 21

N-(アミノイミノメチル)-5, 6-ジヒドロ-4H-アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化 3.8】

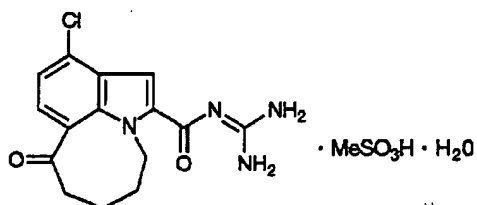


融点 240~241℃

【0076】実施例 22

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩・1水和物の合成

【化 3.9】



(a) エチル1-(4-エトキシカルボニルブチル)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (8.85 g, 39.6mmol)、60%水素化ナトリウム (1.58 g, 39.6mmol)、5-ブロモ吉草酸エチル (9.10 g, 43.5mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (100ml) を用い、参考例6(a)に示した方法に準じて反応を行うことにより、エチル1-(4-エトキシカルボニルブチル)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシラートを13.2g得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20~1.25(3H, m)、1.39~1.45(3H, m)、1.62~1.89(4H, m)、2.32(2H, t,  $J=7.26\text{Hz}$ )、4.10(2H, dd,  $J=7.26, 14.19\text{Hz}$ )、4.34~4.42(2H, m)、4.54~4.59(2H, m)、7.13(1H, dd,  $J=1.32, 6.93\text{Hz}$ )、7.20~7.30(2H, m)、7.38(1H, s)。

(b) エチル1-(4-カルボキシブチル)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-(4-エトキシカルボニルブチル)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (12.50 g, 35.5mmol)、酢酸 (250ml) 及び30%硫酸 (125ml) を用い、参考例6(b)に示した方法に準じて反応を行うことにより、エチル1-(4-カルボキシブチル)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシラートを9.10g得た。融点 93~94°C (アセトニトリルより再結晶)

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39~1.45(3H, m)、1.63~1.92(4H, m)、2.39(2H, t,  $J=7.26\text{Hz}$ )、4.34~4.42(2H, m)、4.58(2H, t,  $J=7.26\text{Hz}$ )、7.14(1H, dd,  $J=1.32, 6.93\text{Hz}$ )

元素分析 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot \text{CH}_4\text{SO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  として)

【表31】

	C	H	N
計算値 (%)	44.40	4.89	12.94
測定値 (%)	44.45	4.84	12.87

【0078】実施例23

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

【化40】

z)、7.21~7.30(2H, m)、7.39(1H, d,  $J=0.66\text{Hz}$ )。

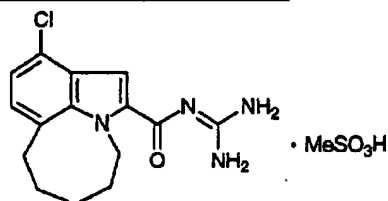
【0077】(c) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-(4-カルボキシブチル)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (9.00 g, 27.8mmol)、五酸化二リン (100 g) 及び85%リン酸 (100 g) を用い、参考例6(c)に示した方法に準じて反応を行うことにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートを6.50g得た。融点 95~96°C (イソプロピルアルコールより再結晶)

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41~1.46(3H, m)、1.76~1.84(2H, m)、2.04~2.13(2H, m)、2.80~2.84(2H, m)、4.40(2H, dd,  $J=7.26, 14.19\text{Hz}$ )、4.55(2H, br-s)、7.18(1H, d,  $J=7.92\text{Hz}$ )、7.25(1H, d,  $J=7.59\text{Hz}$ )、7.45(1H, s)。

(d) N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (1.00 g, 3.27mmol)、ナトリウムメトキシド (3.53 g, 65.4mmol)、グアニジン・塩酸塩 (6.25 g, 65.4mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (80ml) を用い、実施例1に示した方法に準じて反応を行うことにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩・1水和物を0.76g得た。融点 144~146°C



(a) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-ヒドロキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-h

## i) インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (1.20 g, 3.92mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g, 3.92mmol)、エタノール (15 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) を用い、参考例7に示した方法に準じて反応を行うことにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-ヒドロキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート 0.77 g 得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42(3H, t, J=7.26Hz)、1.54~1.89(3H, m)、2.09~2.38(3H, m)、4.32~4.40(3H, m)、5.35~5.44(1H, m)、5.90(1H, br-s)、7.09(1H, d, J=7.91Hz)、7.34~7.38(2H, m)。

## (b) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-ヒドロキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (1.23 g, 4.00mmol)、トリエチルシラン (1.02 g, 8.79mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (25 ml) を用い、参考例5に示した方法に準じて反応を行うことにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート 0.84 g 得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23~1.45(5H, m)、1.86~2.05(4H, m)、3.27(2H, br-s)、4.33~4.41(2H, m)、5.01(2H, br-s)、6.88(1H, d, J=7.59Hz)、7.01(1H, d, J=7.59Hz)、7.35(1H, s)。

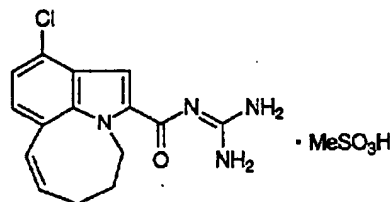
## (c) N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (0.84 g, 2.88mmol)、ナトリウムメトキシド (3.11 g, 57.6mmol)、グアニジン・塩酸塩 (5.50 g, 57.6mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を用い、実施例1に示した方法に準じて反応を行うことにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 1.07 g 得た。融点 263~264°C (水及びイソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

## 【0079】実施例24

N-(アミノイミノメチル)-5, 6-ジヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

## 【化41】



## (a) エチル5, 6-ジヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-ヒドロキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (0.70 g, 2.27mmol)、トリエチルアミン (0.61 g, 6.00mmol) 及びテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物を-20°Cまで冷却(攪拌下)してから、塩化メタンスルホン (0.31 g, 2.73mmol) を滴下した。滴下終了後、反応温度を室温まで上昇させてから室温にて反応液を一晩放置した。反応液を塩化アンモニウム水溶液中に注いでから酢酸エチルで抽出(2回)し、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=2/98で溶出)で精製することにより、エチル5, 6-ジヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート 0.63 g 得た。融点 89~90°C (イソプロピルアルコールより再結晶)

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.3~1.6(4H, m)、2.0~2.4(3H, m)、4.38(2H, dd, J=7.26, 14.19Hz)、4.6~5.0(2H, m)、5.68~5.78(1H, m)、6.77(1H, d, J=11.21Hz)、6.93(1H, d, J=7.91Hz)、7.07(1H, d, J=7.91Hz)、7.35(1H, s)。

## (b) N-(アミノイミノメチル)-5, 6-ジヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

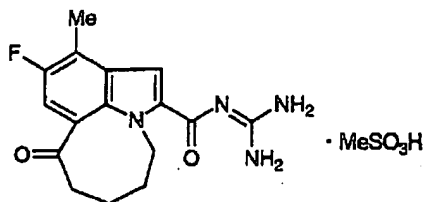
エチル5, 6-ジヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (0.60 g, 2.07mmol)、ナトリウムメトキシド (2.24 g, 41.4mmol)、グアニジン・塩酸塩 (3.96 g, 41.4mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (70 ml) を用い、実施例1に示した方法に準じて行うことにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6-ジヒドロ-11-クロロ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩を 0.72 g 得た。融点 231~232°C (水及びイソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

【0080】実施例22の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例25~32の化合物を合成した。

## 実施例25

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロ-10-フルオロ-11-メチル-8-オキソ-  
4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-  
カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化42】

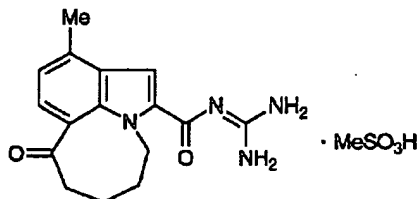


融点 277~278℃ (分解) (水/イソプロピルアルコール  
の混合溶媒より再結晶)

実施例26

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-アゾシノ  
〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド  
・メタンスルホン酸塩

【化43】

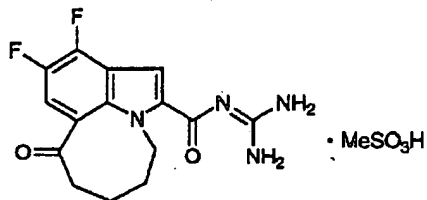


融点 283~284℃ (分解) (水/イソプロピルアルコール  
の混合溶媒より再結晶)

【0081】実施例27

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロ-10, 11-ジフルオロ-8-オキソ-4H-  
アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボ  
キサミド・メタンスルホン酸塩

【化44】

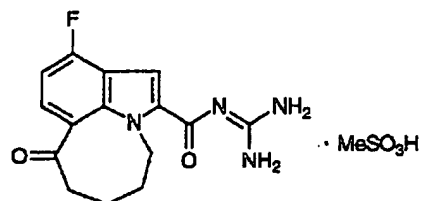


融点 278℃ (分解) (水/イソプロピルアルコールの  
混合溶媒より再結晶)

実施例28

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロ-11-フルオロ-8-オキソ-4H-アゾシノ  
〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド  
・メタンスルホン酸塩

【化45】

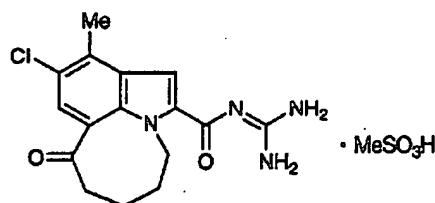


融点 244~246℃ (分解) (水より再結晶)

実施例29

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロ-10-クロロ-11-メチル-8-オキソ-4  
H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カル  
ボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化46】

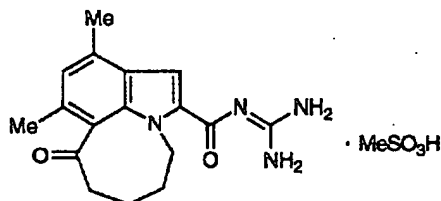


融点 301℃ (分解) (水/イソプロピルアルコールの  
混合溶媒より再結晶)

実施例30

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロ-9, 11-ジメチル-8-オキソ-4H-アゾ  
シノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサ  
ミド・メタンスルホン酸塩

【化47】

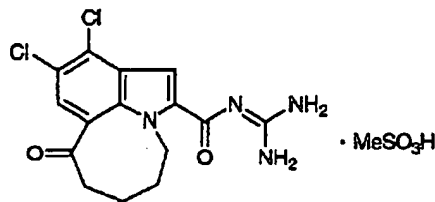


融点 234~236℃ (分解) (水/イソプロピルアルコール  
の混合溶媒より再結晶)

実施例31

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロ-10, 11-ジクロロ-8-オキソ-4H-ア  
ゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキ  
サミド・メタンスルホン酸塩

【化48】

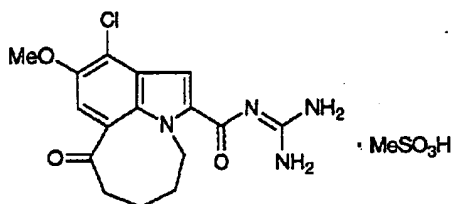


融点 297℃ (分解) (水/イソプロピルアルコールの  
混合溶媒より再結晶)

【0082】実施例32

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化49】

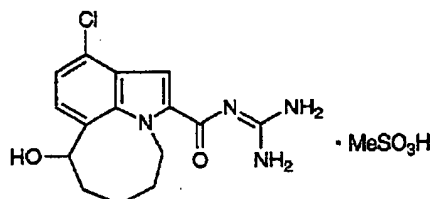


融点 275~276°C (分解) (水/イソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

実施例33

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-ヒドロキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

【化50】

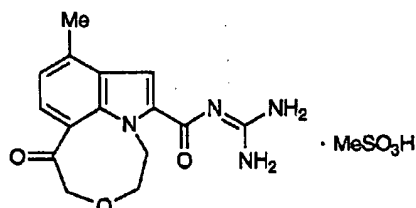


実施例23(a)において得られたエチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-ヒドロキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミドを用い、実施例1の方法に準じて反応を行ない、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-ヒドロキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩を得た。融点 238~239°C (水/イソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

【0083】実施例34

N-(アミノイミノメチル)-4, 5, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-ビロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕オキサゾシン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

【化51】



a) エチル(2-ベンジルオキシエトキシ)アセテートの合成

エチレングリコールモノベンジルエーテル(36ml, 25

2mmol)、60%水素化ナトリウム(11.0g, 275mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(300ml)の混合物を室温にて1.5時間攪拌した。次に、ブromo酢酸エチル(34ml, 302mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液を上記懸濁液中に滴下し、さらに室温にて3時間攪拌した。反応液を10%塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=9:95で溶出)で精製することにより、エチル(2-ベンジルオキシエトキシ)アセテートを18.5g得た。無色油状物

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.20 (3H, t, J=6.9Hz), 1.96 (2H, s), 3.62 (2H, t, J=4.0Hz), 3.69 (2H, t, J=4.0Hz), 4.13 (2H, q, J=6.9Hz), 4.50 (2H, s), 7.19~7.28 (5H, m).

b) エチル(2-ヒドロキシエトキシ)アセテートの合成

エチル(2-ベンジルオキシエトキシ)アセテート(0.50g, 1.88mmol)、10%パラジウム-炭素(0.05g)及びメタノール(10ml)の混合物を室温にて、水素雰囲気下、5時間攪拌した。触媒を濾去し濾液を減圧濃縮することにより、エチル(2-ヒドロキシエトキシ)アセテートを0.29g得た。無色油状物

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.30 (3H, t, J=7.3Hz), 2.79 (1H, br-s), 3.67~3.90 (4H, m), 4.12~4.28 (4H, m).

c) エチル〔2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)エトキシ〕アセテートの合成

エチル(2-ヒドロキシエトキシ)アセテート(0.50g, 3.37mmol)、トリエチルアミン(1.4ml)及び塩化メチレン(8ml)の混合物を氷冷下にて攪拌した。次にp-トルエンスルホンクロライド(0.96g, 5.06mmol)を少量ずつ加えてから、さらに氷冷下にて3時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5で溶出)で精製することにより、エチル〔2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)エトキシ〕アセテートを0.56g得た。無色油状物  
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.27 (3H, t, J=7.3Hz), 2.45 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=4.6Hz), 4.06 (2H, s), 4.16~4.24 (5H, m), 7.35 (2H, d, J=8.6Hz), 7.81 (2H, d, J=8.6Hz).

d) エチル1-(2-エトキシカルボニルメトキシ)エチル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドの合成

エチル4-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド(2.50g, 12.3mmol)60%水素化ナトリウム



(0.50 g, 12.5mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド(4.5ml)の混合液中に、室温にてエチル〔2-(トリエノ-4-スルホニルオキシ)エトキシ〕アセテート(3.90 g, 12.9mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液を滴下し、さらに室温にて7時間攪拌した。反応液を10%塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン=2:98で溶出)で精製することにより、エチル1-〔(2-エトキシカルボニルメトキシ)エチル〕-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを1.86 g得た。無色油状物

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23 (3H, t, J=7.3Hz), 1.42 (3H, t, J=7.3Hz), 2.55 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=5.9Hz), 3.98 (2H, s), 4.16 (2H, q, J=7.3Hz), 4.37 (2H, q, J=7.3Hz), 4.78 (2H, t, J=5.9Hz), 6.94 (1H, d, J=6.9Hz), 7.24 (1H, dd, J=6.9, 6.9Hz), 7.35 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=6.9Hz).

e) エチル4-メチル-1-〔(2-カルボキシメトキシ)エチル〕-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-〔2-(エトキシカルボニルメトキシ)エチル〕-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート(1.49 g, 4.47mmol)を酢酸(15ml)に溶解してから30%硫酸(7.5ml)を加え、70℃にて4時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、エチル4-メチル-1-〔(2-カルボキシメトキシ)エチル〕-1H-インドール-2-カルボキシラートを1.37 g得た。

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (3H, t, J=7.3Hz), 2.56 (3H, s), 3.95 (1H, t, J=5.6Hz), 4.00 (2H, s), 4.38 (2H, q, J=7.3Hz), 4.82 (2H, t, J=5.6Hz), 6.94~6.97 (1H, m), 7.25 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.6, 8.6Hz), 7.38 (1H, s).

f) エチル4, 5, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-ビロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕オキサゾシン-2-カルボキシラートの合成

エチル4-メチル-1-〔(2-カルボキシメトキシ)エチル〕-1H-インドール-2-カルボキシラート(0.10 g, 0.33mmol)をPPE (polyphosphate ester; 5酸化二りん)とジエチルエーテルより調整した) 1 ml中に加え、60℃にて30分間攪拌した。反応液中に氷水を注ぎジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:5で溶出)で精製することにより、エチル4, 5, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-ビロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕オキサゾシン-2-カルボキシラートを0.007 g得た。

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.3 (3H, t, J=6.9Hz), 2.60 (3H, s), 4.14 (2H, br-s), 4.35-4.43 (4H, m), 4.72 (2H, br-s), 7.02 (1H, dd, J=0.7, 7.3Hz), 7.43 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=7.3Hz).

g) N-(アミノイミノメチル)-4, 5, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-ビロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕オキサゾシン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸の合成

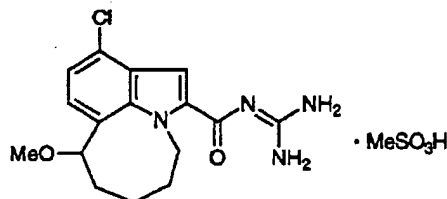
エチル4, 5, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-ビロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕オキサゾシン-2-カルボキシラート(0.036 g, 0.125mmol)、ナトリウムメトキシド(0.068 g, 1.25mmol)、グアニジン塩酸塩(0.119 g, 1.25mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)を用い、実施例1に示した方法に準じて反応を行なうことにより、N-(アミノイミノメチル)-4, 5, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-ビロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕オキサゾシン-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩との0.016 g得た。

融点 308~310℃(分解)(水及びイソプロパノールの混合溶媒より再結晶)

#### 【0084】実施例35

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-メトキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

#### 【化52】



(a) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-メトキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

実施例23(a)において得られたエチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-ヒドロキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラート(1.90 g, 6.17mmol)を0℃に冷却したメタノール(19ml)及び濃硫酸(1.89 g)の混合物中に加えた。反応液を40℃まで昇温し、さらに1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(2回)し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄(2回)してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を

減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/99で溶出)で精製することにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-メトキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートを1.96g得た。無色油状物

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.1~1.7 (2H, m), 1.42 (3H, t, J=7.26Hz), 1.7~2.4 (4H, m), 3.38 (3H, br-s), 4.37 (2H, dd, J=7.26, 14.19Hz), 4.65 (0.3H, br-s), 5.35~5.50 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=7.59Hz), 7.20 (1H, br-s), 7.39 (1H, s).

(b) N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-メトキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

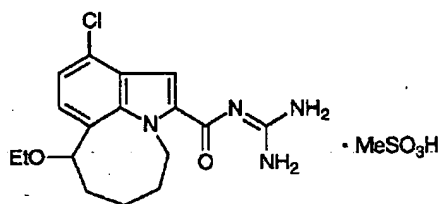
エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-メトキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラート(1.96g, 6.10mmol)、ナトリウムメトキシド(3.30g, 61.0mmol)、グアニジン塩酸塩(5.83g, 61.0mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(39ml)を用い実施例1に示した方法に準じて反応を行なうことにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-メトキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩を1.99g得た。融点 133~134℃ (水及びイソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

【0085】実施例35の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例36の化合物を合成した。

#### 実施例36

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-エトキシ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

#### 【化53】

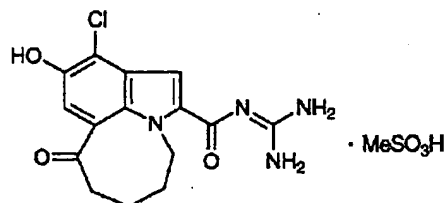


融点 190~191℃ (ただし本化合物はテトラヒドロフランから結晶を析出させた。)

#### 実施例37

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-ヒドロキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

#### 【化54】



a) エチル1-(4-エトキシカルボニルブチル)-4-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル4-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシラート(10.13g, 39.9mmol)、60%水素化ナトリウム(1.60g, 39.9mmol)、5-ブロモ吉草酸エチル(12.52g, 59.9mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(200ml)を用い、参考例6(a)に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル1-(4-エトキシカルボニルブチル)-4-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシラートを13.98g得た。融点 61~62℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

b) エチル1-(4-カルボキシブチル)-4-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-(4-エトキシカルボニルブチル)-4-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシラート(13.50g, 35.4mmol)、30%硫酸(150ml)及び酢酸(300ml)を用い、参考例6(b)に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル1-(4-カルボキシブチル)-4-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシラートを12.7g得た。融点 124~125℃ (アセトニトリルより再結晶)

c) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-(4-カルボキシブチル)-4-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシラート(12.70g, 35.7mmol)、五酸化二リン(200g)、及び85%りん酸(160g)を用い、参考例6(c)に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル1-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートを9.68g得た。融点 101~102℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

d) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-ヒドロキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3,

2, 1-hi] インドール-2-カルボキシラート (4.00g, 11.8mmol) のジクロロメタン (80ml) 溶液を-78℃に冷却してから三臭化ほう素 (3.26g, 13.0mmol) を滴下した。反応温度を-20℃まで上昇させてからさらに-20℃にて8時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9で溶出) で精製することにより、エチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-ヒドロキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ [3, 2, 1-hi] インドール-2-カルボキシラートを0.99g得た。

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.40~1.45 (3H, m), 1.76~1.85 (2H, m), 2.05~2.08 (2H, m), 2.79~2.84 (2H, m), 4.39 (2H, dd, J=7.26, 14.19Hz), 4.51 (2H, br-s), 5.58 (1H, br-s), 7.07 (1H, s), 7.30 (1H, s)。

e) エチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-ヒドロキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ [3, 2, 1-hi] インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-ヒドロキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ [3, 2, 1-hi] インドール-2-カルボキシラート (0.95g, 2.93mmol)、クロロメチルエーテル (0.35g, 4.40mmol)、炭酸カリウム (1.22g, 8.80mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (25ml) の混合物を室温にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、濾液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2回) し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/98で溶出) で精製することにより、エチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-メトキシメチルオキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ [3, 2, 1-hi] インドール-2-カルボキシラートを0.51g得た。

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.40~1.45 (3H, m), 1.7~1.8 (2H, m), 1.9~2.1 (2H, m), 2.80~2.85 (2H, m), 3.57 (3H, s), 4.35~4.43 (2H, m), 5.23 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.39 (1H, s)。

f) N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-ヒドロキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ [3, 2, 1-hi] インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

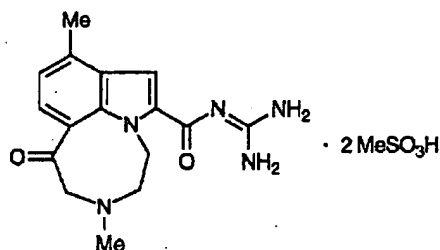
エチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-メトキシメチルオキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ [3, 2, 1-hi] インドール-2-カルボキシラート (0.50g, 1.36mmol)、グアニジン・塩酸塩 (2.

60g, 27.2mmol)、ナトリウムメトキシド (1.47g, 27.2mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) を用い、実施例1に示した方法に準じて反応を行うことにより、粗N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-メトキシメチルオキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ [3, 2, 1-hi] インドール-2-カルボキサミドを得た。次にこの粗生成物をイソプロピルアルコール (70ml) 水 (20ml) 及びメタンスルホン酸 (0.50g) の混合液に加えてから65~70℃にて6時間攪拌した。反応液を28%アンモニア水で中和してから酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン (70ml) に溶解してからメタンスルホン酸 (0.26g) を加え、析出した個体をろ取した。この析出固体をイソプロピルアルコール (1ml) 及び水 (20ml) の混合液から再結晶することにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-10-ヒドロキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ [3, 2, 1-hi] インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩を0.25g得た。融点 263~264℃ (分解)

#### 【0086】実施例38

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6, 11-ジメチル-8-オキソ-4H-ピロロ [3, 2, 1-kl] ベンゾ [e] [1, 4] ジアゾシン-2-カルボキサミド・2メタンスルホン酸塩の合成

#### 【化55】



a) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノエタノールの合成

2-アミノエタノール (6.72g, 110mmol) のジクロロメタン (100ml) 溶液中に、二炭酸ジ-tert-ブチル (20.0g, 91.6mmol) を加え、室温にて1時間攪拌後、この温度にて12時間放置した。反応液をジエチルエーテル (200ml) で希釈してから、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、つづいて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去することにより、2-tert-ブトキシカルボニルアミノエタノールを11.0g得た。

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.45 (9H, s), 2.99 (1H, br-s), 3.28 (2H, dt, J=5.3Hz, 5.3Hz), 3.68 (2H, dt, J=4.6

Hz, 5.0Hz), 5.10 (1H, br-s).

b) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル4-トルエンスルホナートの合成

2-tert-ブトキシカルボニルアミノエタノール (32.7 g, 203mmol)、トルエチルアミン (34ml)、塩化p-トルエンスルホン酸 (38.7 g, 203mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.10 g) 及びジクロロメタン (500ml) の混合物を0℃にて4時間攪拌した。反応液を水洗し、つづいて1N塩酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順番で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5で溶出) で精製することにより、2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル-4-トルエンスルホナートを48.2g得た。

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (9H, s), 2.44 (3H, s), 3.38 (2H, dt, J=5.6Hz, 5.6Hz), 4.07 (2H, t, J=5.3Hz), 4.87 (1H, br-s), 7.35 (2H, dd, J=0.7Hz, 8.6Hz), 7.78 (2H, ddd, J=2.0Hz, 2.0Hz, 8.3Hz).

c) エチル1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート (42.9 g, 211mmol)、60%水素化ナトリウム (9.29 g, 232mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (300ml) の混合物を室温にて1時間攪拌してから、2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル4-トルエンスルホナート (86.6 g, 275mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (200ml) 溶液を滴下し、室温にて9時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2回) し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=3/97で溶出) で精製することにより、エチル1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを24.4g得た。融点 93~94℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

d) エチル1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート (27.2 g, 78.5mmol)、トリフルオロ酢酸 (75 ml) 及びジクロロメタン (250ml) の混合物を0℃にて3時間攪拌してから、ゆっくりと冷アンモニア水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2回) した。抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をピリジン (150ml) に溶解し、5℃に冷却した。この溶液中に

塩化p-トルエンスルホン酸 (22.4 g, 118mmol) を少量ずつ加え、さらに5℃にて3時間攪拌した後、室温にて1晩放置した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2回) し、抽出液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、5%塩化ナトリウム水溶液の順番で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9で溶出) で精製することにより、エチル1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを27.6g得た。融点 92~93℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

e) エチル1-[2-(N-エトキシカルボニルメチル-N-(4-メチルフェニルスルホニル))アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート (27.6 g, 69.0mmol)、60%水素化ナトリウム (2.76 g, 69.0mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (500ml) の混合物を室温にて2時間攪拌してからブromo酢酸エチル (13.8 g, 82.8mmol) を加え、さらに室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2回) し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=5/95) で精製することにより、エチル1-[2-(N-エトキシカルボニルメチル-N-(4-メチルフェニルスルホニル))アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを27.5g得た。融点 102~103℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

f) エチル1-[2-(N-カルボキシメチル-N-(4-メチルフェニルスルホニル))アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-[2-(N-エトキシカルボニルメチル-N-(4-メチルフェニルスルホニル))アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート (0.65 g, 1.34mmol)、30%硫酸 (7ml) 及び酢酸 (15ml) を用い、参考例6 (b) に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル1-[2-(N-カルボキシメチル-N-(4-メチルフェニルスルホニル))アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを0.55g得た。融点 121~122℃ (アセトニトリルより再結晶)

g) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-6-(4-メチルフェニルスルホニル)-8-オキソ-4H-ピロロ[3, 2, 1-k l]ベンゾ[e]

〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシラートの合成  
エチル1-[2-[N-カルボキシメチル-N-(4-メチルフェニルスルホニル)]アミノエチル]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(2.60 g, 5.67mmol)、五酸化二りん(150 g)及び85%りん酸(125 g)を用い、参考例6(c)に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-6-(4-メチルフェニルスルホニル)-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシラートを1.55 g得た。融点 177~178°C (イソプロピルアルコールより再結晶)

h) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシラートの合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-6-(4-メチルフェニルスルホニル)-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシレート(0.50 g, 1.14 mmol)、トリフルオロ酢酸(18 ml)、チオアニソール(2 ml)及びメタンスルホン酸(0.60 g)の混合物を室温にて3時間攪拌した。反応液を冷アンモニア水中に注いでから酢酸エチルで抽出(2回)し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=3/7)で分離することにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシラートを得た。融点 139~140°C (イソプロピルアルコールより再結晶)

i) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6, 11-ジメチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシラートの合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシレート(1.37 g, 4.78mmol)、よう化メチル(1.02 g, 7.17mmol)、炭酸カリウム(1.98 g, 14.4mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(40 ml)の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を冷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9)で精製することにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6, 11-ジメチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボ

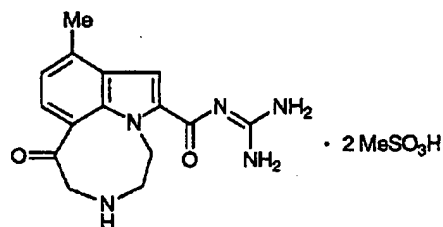
キシラートを1.22 g得た。融点 107~108°C (イソプロピルアルコールより再結晶)

i) N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6, 11-ジメチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキサミド・2メタンスルホン酸塩の合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6, 11-ジメチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシレート(1.10 g, 3.66mmol)、グアニジン・塩酸塩(6.99 g, 73.3mmol)、ナトリウムメトキシド(3.96 g, 73.3 mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(80 ml)を用い、実施例1に示した方法に準じて反応を行なうことにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6, 11-ジメチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキサミド・2メタンスルホン酸塩を1.36 g得た。融点 281~282°C (分解) (水及びイソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

【0087】実施例39

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキサミド・2メタンスルホン酸塩の合成  
【化56】



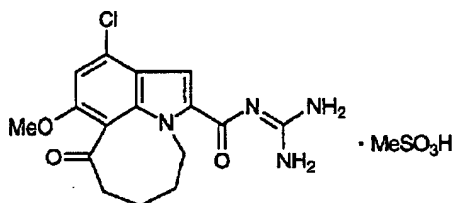
実施例38(g)で得られたエチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-6-(4-メチルフェニルスルホニル)-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキシレート(0.80 g, 1.82mmol)、グアニジン・塩酸塩(3.47 g, 36.3mmol)、ナトリウムメトキシド(1.96 g, 36.3mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(50 ml)を用い、実施例1に示した方法に準じて反応を行なうことにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-6-(4-メチルフェニルスルホニル)-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキサミドを得た。次にこの化合物をトリフルオロ酢酸(20 ml)、チオアニソール(3 ml)及びメタンスルホン酸(0.7 g)の混合液に加え、室温にて8時間攪拌後、一晩放置した。反応液を冷アンモニア水中に注いでから酢酸エチルで抽出(2回)し、抽出

液を飽和塩化ナトリウム水で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=95/5で溶出）で精製することにより、N-（アミノイミノメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキサミドを0.49g得た。つづいて、このフリーベースをメタンスルホン酸（0.63g）、イソプロピルアルコール（50ml）及び水（15ml）の混合液にて処理することにより、N-（アミノイミノメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-k1〕ベンゾ〔e〕〔1, 4〕ジアゾシン-2-カルボキサミド・2メタンスルホン酸塩を0.54g得た。融点 298~300℃（分解）

#### 【0088】実施例40

N-（アミノイミノメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-9-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

#### 【化57】



a) エチル-6-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-（4-エトキシカルボニルブチル）-6-ヒドロキシ-1H-インドールカルボキシラートの合成

エチル6-ベンジルオキシ-4-クロロ-1H-インドールカルボキシラート（15.0g, 45.5mmol）、5-プロモ吉草酸エチル（9.98g, 47.8mmol）、60%水素化ナトリウム（1.82g, 45.5mmol）及びN, N-ジメチルホルムアミド（105ml）を用い、参考例6（a）示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル6-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-（4-エトキシカルボニルブチル）-6-ヒドロキシ-1H-インドールカルボキシラートを19.9g得た。油状物

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.20~1.26 (3H, m), 1.40 (3H, t, J=7.26Hz), 1.60~1.69 (2H, m), 1.72~1.83 (2H, m), 2.28~2.33 (2H, m), 4.10 (2H, dd, J=7.26, 14.19Hz), 4.35 (2H, dd, J=7.26, 14.18Hz), 4.45~4.50 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.75 (1H, t, J=0.99Hz), 6.94 (1H, d, J=1.98Hz), 7.31 (1H, d, J=0.66Hz), 7.32~7.48 (5H, m).

b) エチル4-クロロ-1-（4-エトキシカルボニルブチル）-6-ヒドロキシ-1H-インドールカルボキシラートの合成

エチル6-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-（4-エ

トキシカルボニルブチル）-1H-インドールカルボキシラート（15.0g, 32.8mmol）、35%塩酸（3.3ml）、酢酸（240ml）、10%パラジウム-炭素（1.5g）及びN, N-ジメチルホルムアミド（60ml）の混合物を室温にて水素雰囲気下、約1時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を冷却した5%塩化ナトリウム水溶液中に注いでから酢酸エチルで抽出（2回）した。抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄（3回）してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をトルエンより結晶化させることにより、エチル4-クロロ-1-（4-エトキシカルボニルブチル）-6-ヒドロキシ-1H-インドールカルボキシラートを6.57g得た。融点 74~76℃

c) エチル4-クロロ-1-（4-エトキシカルボニルブチル）-6-メトキシ-1H-インドールカルボキシラートの合成

エチル4-クロロ-1-（4-エトキシカルボニルブチル）-6-ヒドロキシ-1H-インドールカルボキシラート（11.0g, 29.9mmol）、よう化メチル（4.67g, 32.9g）、炭酸カリウム（8.27g, 59.8mmol）及びN, N-ジメチルホルムアミド（77ml）を用い、実施例38（i）に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル4-クロロ-1-（4-エトキシカルボニルブチル）-6-メトキシ-1H-インドールカルボキシラートを得た。油状物

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.23 (3H, t, J=7.26Hz), 1.41 (3H, t, J=7.26Hz), 1.62~1.77 (2H, m), 1.80~1.88 (2H, m), 2.33 (2H, t, J=7.26Hz), 3.88 (3H, s), 4.07~4.15 (2H, m), 4.35 (2H, dd, J=7.26Hz, 14.18Hz), 4.51 (2H, t, J=7.26Hz), 6.67~6.68 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=1.98Hz), 7.31 (1H, d, J=0.99Hz).

d) エチル1-（4-カルボキシブチル）-4-クロロ-6-メトキシ-1H-インドールカルボキシラートの合成

エチル4-クロロ-1-（4-エトキシカルボニルブチル）-6-メトキシ-1H-インドールカルボキシラート（11.0g, 28.8mmol）、30%硫酸（55ml）及び酢酸（165ml）を用い、参考例6（b）に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル1-（4-カルボキシブチル）-6-メトキシ-1H-インドールカルボキシラートを9.8g得た。融点 79~81℃（トルエン-n-ヘキサンの混合溶媒より再結晶）

e) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-9-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル1-（4-カルボキシブチル）-4-クロロ-6-メトキシ-1H-インドールカルボキシラート（9.50g, 26.9mmol）、塩化チオニル（24.9g, 161mmol）、クロロホルム（190ml）及び塩化アルミニウム（7.16

g, 53.7mmol)を用い、参考例2(c)に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-9-メトキシ-8-オキソ-4H-アジシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートを2.98g得た。融点 167~168℃ (イソプロピルアルコールより再結晶)

f) N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-9-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

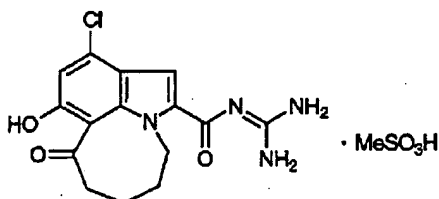
エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-9-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラート(0.50g, 1.49mmol)、ナトリウムエトキシド(0.80g, 14.9mmol)、グアニジン・塩酸塩(1.42g, 14.9mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)を用い、実施例1に示した方法に準じて反応を行なうことにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-9-メトキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩を0.36g得た。融点 274~275℃ (分解) (水より再結晶)

【0089】実施例37の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例41~43の化合物を合成した。

#### 実施例41

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-9-ヒドロキシ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化58】

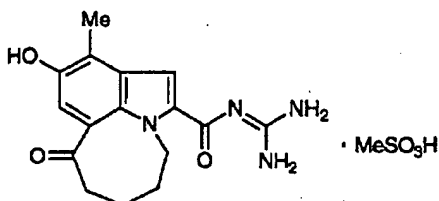


融点 146~147℃ (水及びイソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

#### 実施例42

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-10-ヒドロキシ-11-メチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化59】

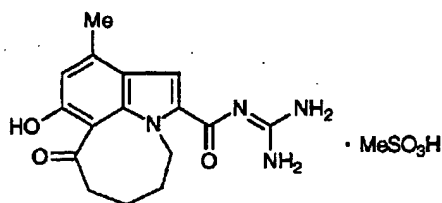


融点 270~271℃ (分解) (水及びイソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶)

#### 実施例43

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9-ヒドロキシ-11-メチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩

【化60】

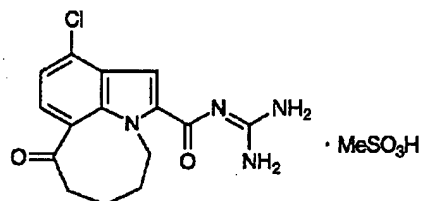


融点 254℃ (分解) (水より再結晶)

#### 【0090】実施例44

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩(無水物)の合成

【化61】



実施例22により得られたN-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩(1水和物)を、メタノールから再結晶することにより、N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-クロロ-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩(無水物)を得た。融点 253℃ (分解)

#### 【表32】

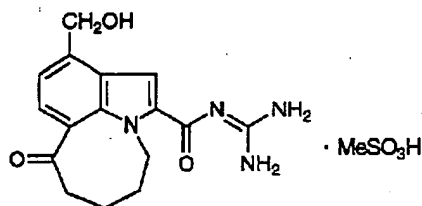
元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · CH<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>として)

	C	H	N
計算値(%)	46.32	4.62	13.50
測定値(%)	46.14	4.64	13.29

#### 実施例45

N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-ヒドロキシメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

## 【化62】



(a) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-プロモメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成

エチル4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラートを出発物質に用いて、実施例22(a)~(c)に示した方法に準じて反応を行なうことにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (融点 98℃、イソプロピルアルコールより再結晶) を合成した。次に、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-メチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (2.50 g, 8.76mmol) を四塩化炭素 (80 ml) に溶解し、加熱還流条件下、N-プロモコハク酸イミド (1.72 g, 9.64mmol) 及び2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (43mg) を加え、2時間加熱還流した。反応液を水中に注ぎ、クロロホルムを抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルウラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10で溶出) で精製することにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-プロモメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートを3.12 g得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.77~1.85 (2H, m), 2.05~2.10 (2H, m), 2.80~2.84 (2H, m), 4.41 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, br-s), 4.78 (2H, s), 7.20 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s)

(b) エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-アセトキシメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートの合成  
エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-プロモメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (2.92 g, 8.02

mmol), 酢酸カリウム (1.18 g, 12.0mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) の混合物を室温にて2.5時間攪拌した。反応液を10%塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルウラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5で溶出) で精製することにより、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-アセトキシメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシラートを2.33 g得た。

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.75~1.84 (2H, m), 2.07~2.11 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.81~2.84 (2H, m), 4.40 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, br-s), 5.41 (2H, s), 7.20 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, s)

(c) N-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-ヒドロキシメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩の合成

エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-アセトキシメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキシレート (2.13 g, 6.20mmol)、グアニジン塩酸塩 (5.92 g, 62mmol)、ナトリウムメキシド (3.35 g, 62mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) を用い、実施例1に示した方法に準じて反応を行なうことによりN-(アミノイミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-11-ヒドロキシメチル-8-オキソ-4H-アゾシノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-2-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩を1.07 g得た。融点 248~250℃ (分解) (水より再結晶)

【0091】

【発明の効果】

試験例

$\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送系阻害作用 (イン・ビトロ試験)

〔試験方法〕家森らの方法 (J. Hypertension, 8, 153 (1990)) に準じて試験を行った。すなわち、単離心室筋細胞 (ラット) を用い、酸負荷時の細胞内PH変化を指標にして $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送系阻害作用を評価した。

〔試験結果〕

【表33】

実施例	$\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換輸送系阻害作用 $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
実施例1	0.3
実施例2	0.2
実施例3	0.3



【0092】本発明化合物はナトリウム／プロトン ( $\text{Na}^+ / \text{H}^+$ ) 交換輸送系阻害作用を有し、ナトリウム／プロトン ( $\text{Na}^+ / \text{H}^+$ ) 交換輸送系の亢進に起因する疾患、例えば、高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害（例えば心筋虚血再灌流障害、急性腎不全、外科的処置（例えば臓器移植やPTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)）により生ずる障害など）、脳虚血障

害（例えば脳梗塞に伴う障害、脳卒中後の後遺症として起こる障害、脳浮腫など）、細胞の過剰増殖（例えば繊維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖など）が原因となる疾患（例えばアテローム性動脈硬化、肺繊維症、肝繊維症、腎繊維症、腎糸球体硬化症、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、PTCA後の再狭窄など）、内皮細胞の障害による疾患等の治療、予防薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

FI

A61K 31/54

ADP

A61K 31/54

ADP

31/55

ADU

31/55

ADU

C07D 487/06

C07D 487/06

498/06

498/06

513/06

513/06

(31)優先権主張番号 特願平8-356301

(32)優先日 平8(1996)12月24日

(33)優先権主張国 日本(JP)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**